

**Langzeituntersuchungen von 54 chirurgisch behandelten Patienten mit
Gastrointestinalen Stromatumoren (GIST)**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Constanze Schmid
geboren am 28.06.1981 in Werdau

Gutachter:

1. PD Dr. med. habil K.K. Richter, Invercargill / Neuseeland
2. Prof. Dr. med. T. Manger, Gera
3. Prof. Dr. med. T. Wedel, Kiel

Tag der öffentlichen Verteidigung: 07.07.2009

INHALTSVERZEICHNIS

Inhaltsverzeichnis	2
Abkürzungen	4
Zusammenfassung	5
1. Einleitung und Zielstellung	7
2. Allgemeine Betrachtungen.....	9
2.1 Definition	9
2.2 Historischer Abriss	9
2.3 Epidemiologie und Etiologie	10
2.4 Lokalisation, Metastasierungsverhalten und Symptome	11
2.5 Pathohistologie.....	11
2.6 Immunhistochemie und Schrittmacherzellen.....	12
2.7 Molekulare Ebene der GIST.....	13
2.8 Diagnostik und Therapie	14
2.8.1 Chirurgische Therapie	16
2.8.2 Medikamentöse Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren	16
2.8.3 Nachsorge und Prognose	18
3. Patientengut und Methoden.....	20
3.1 Patientendaten	20
3.2 Pathohistologie.....	23
3.2.1 Basisbefundung.....	23
3.2.2 Nachbefundung	24
3.3 Immunhistochemie	24
3.3.1 Basisbefundung.....	24
3.3.2 Nachbefundung	27
3.4 Statistik	28
3.5 Definitionen und Klassifikationen	29
4. Ergebnisse.....	30
4.1 Patienten / Klinische Daten	30
4.1.1 Patientencharakteristika	30
4.1.2 Zweitmalignome	31
4.1.3 Symptomatik und Diagnosestellung	31
4.1.4 Tumorlokalisationen	32
4.1.5 Operationsmodalitäten	33
4.2 Pathohistologie.....	36
4.2.1 Makromorphologie.....	36
4.2.2 Lymphknotenstatus	37
4.2.3 Mikromorphologie	37
4.2.4 Mitosefiguren	39
4.3 Immunhistochemie	39
4.3.1 CD117	40
4.3.2 PDGFRA.....	40
4.3.3 CD 34	40
4.3.4 Aktin, S100, NSE.....	40
4.4 Filialisierungsverhalten.....	42
4.4.1 Metastasierungsneigung	42
4.4.2 Rezidivierungsverhalten	42
4.5 Nachbeobachtung	43

4.6 Glivec®-Therapie	43
4.7 Langzeitergebnisse	44
4.7.1 Überlebensbeobachtungen für die Gesamtkohorte	45
4.7.2 Rezidivierungstendenzen für die Gesamtkohorte	47
4.7.3 Überlebensbeobachtungen entsprechend Risikoprofilen	48
5. Diskussion	56
5.1 Patientencharakteristika und prädispositionierende Faktoren	57
5.2 Tumorbiologie und Tumorverhalten	58
5.3 Diagnostik	60
5.4 Therapie	62
5.5 Überlebensbeobachtungen	64
5.6 Prognosefaktoren	65
6. Zusammenfassung und Ausblick	68
7. Literaturverzeichnis	69
Anhang	74

ABKÜRZUNGEN

GIST	Gastrointestinaler Stromatumor
EGIST	Extragastrointestinaler Stromatumor
SCF	Stammzellfaktor
ICC	Interstitielle Cajalzellen
PDGFRA	platelet derived growth factor receptor alpha
5 / 10-JÜR	5 / 10-Jahres-Überlebensrate
ICD-O	International Classification of Diseases for Oncology
CUP	cancer of unknown primary
HPF	High Power Field
RTOG	Radiation Treatment Oncology Group
ACOSOG	American College of Surgeons Oncology Group
EORTC	European Organization for the Research and Treatment of Cancer
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group

ZUSAMMENFASSUNG

Der Gastrointestinale Stromatumor (GIST) ist zu einem Fokus wachsender Aktualität und Brisanz avanciert. Seine Eigenständigkeit als Tumorentität selbst entstammt erst der jüngeren Zeit. Stetig zunehmende Inzidenzen und wegweisende tumorbiologische, immunhistochemische sowie molekulargenetische Erkenntnisse nähren das Interesse. Es gilt, diagnostische und therapeutische Regime bei diesen Tumoren einer systematischen Vereinheitlichung zuzuführen. Diese Bestrebungen sind bisher jedoch nur begrenzt erfolgreich. Wenige repräsentative Studien mit ausreichend großen Patientenkollektiven und Langzeitbeobachtungen sind verfügbar.

Die vorliegende Studie setzte sich aus 54 Patienten zusammen, die sich zwischen dem 01.01.1993 und dem 31.12.2005 wegen einem GIST in Behandlung der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Jena befanden. Umfangreiche diagnostische und therapeutische Parameter wurden erfasst und systematisch retrospektiv analysiert. Alle Patienten konnten prospektiv bis zu ihrem Tod bzw. bis zum Stichtag, dem 01.01.2007, nachbeobachtet werden. Mit einem medianen Follow up von 63 Monaten (Range 4-155 Monate) war dies über einen langen Zeitraum möglich.

Die Gesamtkohorte wies ein medianes Alter von 65 Jahren auf sowie eine diskrete männliche Prädominanz (51,9% versus 48,1%). Auffallend häufig waren die GIST bei mehr als einem Viertel (25,9%) der Patienten mit einem Zweitmalignom assoziiert. Acht dieser 14 Zweitmalignome mussten aufgrund ihres synchronen Auftretens mit dem GIST als prognosebestimmend gewertet werden.

Wenn die GIST wie in 57,4% der Fälle symptomatisch waren, handelte es sich bei den Symptomen zumeist um Schmerzen, gastrointestinale Blutungen oder unspezifische Symptome.

Präoperativ konnte in 24,1% der Fälle bioptisch gesichert von einem GIST ausgegangen werden. Bei 48,1% der Patienten stand präoperativ zunächst die Diagnose eines Tumors unklarer Genese. Sehr häufig (27,8%) imponierten die GIST als prä-, intra-, oder postoperative Zufallsbefunde.

Hauptlokalisationen der Tumoren waren Magen (50,0%) und Dünndarm (38,9%).

Primär tumorresezierend wurden 48 Patienten chirurgisch versorgt, hauptsächlich unter Anwendung lokal exzidierender Verfahren wie Magenwandteilresektion (37,5%) im gastrischen Bereich und Segmentresektion (25,0%) im intestinalen Bereich.

Davon galten 45 Patienten als R0 (83,8%) reseziert und 3 Patienten als R1 (5,6%). Die 6 nicht primär tumorresezierten Patienten wurden deskriptiv als R2 (11,1%) klassifiziert.

Tumorgößen zwischen 1 und 15 cm im größten Durchmesser wurden beobachtet. Makromorphologische Besonderheiten, hauptsächlich in Form von Nekrosen, waren bei 22,2% der Tumoren aufgefallen. Die Mehrzahl der Tumoren war mikromorphologisch spindelzellig konfiguriert (88,0%), in den anderen Fällen zu jeweils 6,0% epitheloidzellig bzw. pleomorph.

Bei den Mitosenangaben für 10 Gesichtsfelder (HPF) fanden sich zumeist (54,1%) keine Mitosen auf 10 HPF. Eine Mitose pro 10 HPF kam bei 27,0% der Tumoren vor und mehr als 2 Mitosen pro 10 HPF bei 18,9%.

Der CD 117-Status aller Tumoren war positiv. Semiquantitative Markierungen mit dem Antikörper für PDGFRA an 43 Präparaten erbrachten in 72,1% der Fälle ein positives Ansprechen der Tumorzellen zu über 50,0%.

Zum Diagnosezeitpunkt wiesen 11,1% der Tumoren bereits synchrone Metastasen auf, die sich zu jeweils 50,0% in Leber und Peritoneum abgesiedelt hatten.

Von 45 R0-resezierten Patienten entwickelten 17,8% ein Tumorrezidiv im Intervall. Es ergab sich eine 10-Jahres-Rezidivierungsrate von 21,8%.

Acht Patienten (14,8%) waren einer Therapie mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib / Glivec® zugeführt worden.

Zum Stichtag, dem 01.01.2007 lebten 64,8% der Patienten. Unter den 19 Verstorbenen war zu 52,6% der GIST die Haupttodesursache; 42,1% der Patienten verstarben an Zweitmalignomen und ein Patient (5,3%) aus anderer Ursache.

Für die Gesamtkohorte resultierte ein relativ niedriges beobachtetes Überleben von 64,6% für 5 Jahre und 57,6% für 10 Jahre. Das krankheitsspezifische Überleben dagegen lag mit 76,1% für 5 Jahre und 72,1% für 10 Jahre relativ hoch. Dies beruht auf der exakten Isolierung bestimmter Risiken, was auch in den weiterführenden Überlebensanalysen, unter Isolierung der 8 Patienten mit prognoserelevantem Zweitmalignom, berücksichtigt wurde. Für die verbleibenden 46 Patienten stellte sich die R-Klassifikation als höchst signifikanter Faktor für den Überlebensbenefit heraus. Mit der weiteren Spezifizierung des Patientengutes auf 38 R0-Resezierte, konnten univariate Analysen dieser Einheit Tumorgöße, Mikromorphologie, Mitosefiguren und Nekrosen als signifikante Prognosefaktoren für das Überleben hervorheben.

1. Einleitung und Zielstellung

Wie kaum eine andere Tumorentität hat der Gastrointestinale Stromatumor (GIST) in den vergangenen Jahren eine rapide Progression des ihn betreffenden Interesses und einen damit verbundenen Paradigmenwechsel erfahren.

Wenngleich seine eigenständige und konkrete Definition noch nicht lange zurückliegt, weisen steigende Inzidenzen auf seine wachsende Brisanz hin. Neue Erkenntnisse der Tumorbilogie, Molekulargenetik und Immunhistochemie stützen dies. Wegweisend war dabei insbesondere die Entdeckung der charakteristischen Mutationen des c-KIT-Protoonkogens. Die Aktualität dieser Tumoren besteht zum einen darin, dass sie durch den immunhistochemischen Nachweis des KIT-Proteins (CD 117) definiert werden können und zum anderen aus den sich daraus ergebenden Behandlungsoptionen. Besonders die Hinzuziehung einer molekularfokussierten Therapie inform des Tyrosinkinaseinhibitors Imatinib-Mesylat (Glivec® Novartis Pharma, Basel / Schweiz) ist dabei von großem Interesse. Der Einsatz des Präparates als Ergänzung zur Therapie der ersten Wahl, der chirurgischen Resektion, ist Gegenstand vielfältiger Studien.

Zunehmend werden Gastrointestinale Stromatumoren in ihrer Dignität mit einem hohen Malignitätspotential eingeschätzt. Ihr unsicheres biologisches Verhalten weist ein beträchtliches Rezidivierungs- und Metastasierungsrisiko auf.

Bis heute sind viele Fragen zur Klinik und Tumorcharakteristik Gastrointestinaler Stromatumoren nicht vollständig beantwortet. Infolge ihrer Sonderstellung und der geringen Anzahl von Langzeitstudien mit großen Patientenkollektiven ist eine systematische Analyse dieser Tumoren schwierig.

Die vorliegende Arbeit hatte sich eine systematische retrospektive Analyse und Auswertung aller GIST, die zwischen 1993 und 2005 in der Klinik für Allgemeine- und Viszerale Chirurgie der Friedrich-Schiller-Universität, Jena behandelt wurden, zum Ziel gesetzt. Dabei standen die folgenden Fragen im Mittelpunkt:

Welche Charakteristika weisen das Patientenkollektiv aus?

Gibt es typische Symptome des GIST – können bestimmte Tendenzen hinsichtlich des Tumorverhaltens daraus abgeleitet werden?

Wie häufig ist die definitive Diagnose des GIST präoperativ bekannt?

Wie oft sind GIST mit Zweittumoren assoziiert?

Welchen Stellenwert hat die R0-Resektion im kurativen Operationsverfahren – welche Sicherheitsabstände sind einzuhalten?

Welche Rolle kommt der PDGFRA Immunhistochemie zu?

Welche Prognosefaktoren sind pathognomonisch?

2. Allgemeine Betrachtungen

2.1 Definition

Per definitionem gelten Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) als mesenchymale Neoplasien des Gastrointestinaltraktes. Sie sind durch ein spindel-, epitheloidzelliges oder pleomorphes Muster charakterisiert. Immunhistochemisch exprimieren sie das KIT-Protein / CD 117 (Dei Tos 2003, Miettinen und Lasota 2001).

Es ist davon auszugehen, dass in 2 bis 10 % der Fälle CD 117 nicht exprimiert wird. Klonale Evolution aber auch methodische Artefakte werden ursächlich dafür angeführt (Fletcher et al. 2002). Dennoch dürfen in Anlehnung an den Konsensusworkshop „GIST Workshop 2001“ diese Tumoren als Gastrointestinale Stromatumoren angesprochen werden. Dabei wird jedoch vorausgesetzt, dass klinische, anatomische, morphologische und immunphänotypische Übereinstimmungen bestehen (Corless et al. 2004). Auch ein sogenannter Gastrointestinaler Autonomer Nerventumor (GANT) gehört als eine Subpopulation zu den Gastrointestinalen Stromatumoren (Catena et al. 2000).

2.2 Historischer Abriss

Mit der Einführung des Begriffes „stromal tumor“ durch Mazur und Clark 1983 erfuhr der Gastrointestinale Stromatumor seine erste Spezifizierung als eigenständige Entität (Mazur und Clark 1983). Unterschiedlichste Beschreibungen und Zuordnungen waren vorausgegangen. Golden und Stout beschrieben 1941 erstmals jene mesenchymalen Neoplasien mit dem Titel „smooth muscle tumors“ (Golden 1941). Unter dieser Annahme einer myogenen Tumorerkrankung folgten weitere Begriffe wie „Leiomyom“, „Leiomyosarkom“ und „bizarres Leiomyom“. Mit Einführung der Elektronenmikroskopie in den sechziger Jahren und in den achtziger Jahren der Immunhistochemie erwiesen sich oben genannte Einordnungen als nicht mehr haltbar. Unter der Erkenntnis, dass einige der Tumoren einen myogenen Phänotyp aufwiesen, andere sich eher neurogen differenzierten oder keine dieser beiden Ausprägungen zeigten, setzte sich letztlich der Begriff Gastrointestinaler Stromatumor von 1983 an durch (Mazur und Clark 1983). Erweitert wurde diese Gruppe der mesenchymalen Neoplasien ein Jahr später durch Herrera et al. mit dem Plexosarkom. Daraus leitete sich in der Folge der GANT (Gastrointestinaler Autonomer Nerventumor) als eine Subty-

pisierung des GIST, aufgrund der nur elektronenmikroskopisch möglichen Unterscheidbarkeit zwischen GIST und GANT, ab (Herrera et al. 1984). Das Jahr 1998 akzentuierte die Entität GIST mit weiteren wegweisenden Erkenntnissen. Zum einen konnte seine Abstammung von den interstitiellen Cajalzellen (ICC) durch Kindblom et al. herausgestellt werden, weshalb jene Autoren auch die Erweiterung des Terminus GIST zum GIPACT (gastrointestinal pacemaker cell tumor) favorisierten (Kindblom et al. 1998). Zum anderen gelang mit dem Nachweis der „gain-of-function“ Mutationen des c-KIT-Gens durch Hirota et.al ein wesentlicher Fortschritt in der molekulargenetischen Aufklärung des GIST (Hirota et al. 1998).

2.3 Epidemiologie und Etiologie

Auch wenn der Gastrointestinale Stromatumor nur 1-3% aller Neoplasien des Gastrointestinaltraktes ausmacht, stellt er zu 80% den Hauptanteil der mesenchymalen Neubildungen dar (Eisenberg und Judson 2004). Lange wurde die Inzidenz Gastrointestinaler Stromatumoren unterschätzt. Seit 2002 gehen aktuelle Daten von einer Neuerkrankungsrate von 15-20 Fällen / 1000000 aus (Fletcher et al. 2002, Nilsson et al. 2005).

Der Gastrointestinale Stromatumor ist eine Erkrankung des 5. und 6. Lebensdezeniums, wobei prinzipiell alle Altersstufen betroffen sein können (Mechtersheimer et al. 2003). Wenngleich nicht von einer Geschlechterpräferenz ausgegangen wird (Hillemanns und Hofler 2000), sehen einige Autoren eine männliche Prädominanz (Gold und Dematteo 2006).

Wenige prädispositionierende Faktoren für das Auftreten gastrointestinaler Stromatumoren sind gesichert. Es existieren Hinweise für das metachrone Auftreten gastrointestinaler Stromatumoren mit pulmonalen Chondromen und Paragliomen im Rahmen der sogenannten CARNEY-Trias (Corless et al. 2004), sowie beim Morbus von Recklinghausen / Neurofibromatose Typ 1 (Mechtersheimer et al. 2003). Besonders hervorzuheben ist die Vergesellschaftung Gastrointestinaler Stromatumoren mit Zweitneoplasien. In einer diesbezüglichen Metaanalyse werden Assoziationsraten zwischen 4,5 und 33% (Median 13%) angegeben (Agaimy et al. 2006).

2.4 Lokalisation, Metastasierungsverhalten und Symptome

Häufigste Lokalisation Gastrointestinaler Stromatumoren stellt der Magen mit 39-70% dar, weiterhin ist der Dünndarm mit 20-35% und das Kolon / Rektum mit 5-15% betroffen. In weniger als 5% der Fälle finden sich GIST im Ösophagus (Buchner-Steudel und Fleig 2004, Miettinen und Lasota 2001). In der Regel siedeln sich die Tumoren in der Tela submucosa bzw. Tunica muscularis an. Auch sogenannte EGIST (extragastrointestinale Stromatumoren) werden beschrieben, deren Ausdehnung sich auf perigastrointestinale Areale wie Omentum und Mesenterium erstreckt. Wahrscheinlich handelt es sich dabei jedoch zumeist um GIST mit massivem extramuralen Wachstum, deren Ursprung nicht mehr eindeutig erkennbar ist bzw. um Metastasen eines inoperablen GIST (Agaimy und Wunsch 2006).

Während man zunächst davon ausging, dass sich bei etwa 50% der Patienten zum Zeitpunkt der Primärdiagnose bereits Metastasen des GIST abgesiedelt haben (Eisenberg und Judson 2004) liegen neuere Schätzungen bei 10-20% (Bucher et al. 2004, Weber et al. 2007). Dabei sind vor allem Leber (54-65%) und Peritoneum (20-21%) betroffen; Lymphknoten, Knochen und Lunge stellen mit 2-6% seltene Lokalisationen dar (Buchner-Steudel und Fleig 2004).

In 25-80% der Fälle bleiben Gastrointestinale Stromatumoren lange Zeit asymptomatisch (Bucher et al. 2006, Mochizuki et al. 2004, Otani et al. 2006). Abhängig von Tumorgroße, Wachstumsmuster und Lokalisation können Symptome vorkommen. Am häufigsten treten dabei neben palpablen Tumormassen gastrointestinale Blutungen mit möglicher konsekutiver Anämie sowie Schmerzen auf. Oftmals sind die Beschwerden jedoch unspezifisch. Gewichtsabnahme, Schluckbeschwerden und obstruktive Ereignisse werden beschrieben (Pidhorecky et al. 2000).

2.5 Pathohistologie

Bezüglich ihrer Wachstumsrichtung werden GIST in exophytische, endophytische und intramurale Tumoren unterschieden. Der Tumordurchmesser kann zwischen 2 und 30 cm variieren (Corless et al. 2004).

Makroskopisch imponieren Gastrointestinale Stromatumoren als zirkumskripte Raumforderungen mit weicher Konsistenz. Die Schnittfläche stellt sich blassgrau dar und ist nicht selten durch Nekrosen, Hämorrhagien und zystische Veränderungen

gekennzeichnet. Häufig finden sich Schleimhautulzerationen (Mechtersheimer et al. 2003).

Mikroskopisch werden drei histomorphologische Typen unterschieden: spindelzelliger Typ (70%), epitheloidzelliger Typ (20%) und gemischter / pleomorpher Typ. Die Tumoren des spindelzelligen Typs zeigen eine relativ uniforme Anordnung eosinophiler Zellen in Faszikeln, die bisweilen fächerförmig oder verwirbelt zusammengelagert sind. In auffällig blassem Zytoplasma, mitunter von Vakuolen durchzogen, finden sich zumeist ovaläre Zellkerne mit vesikulärem Chromatin. Der epitheloidzellige Typ ist gekennzeichnet durch runde Tumorzellen, die in variablen Anteilen eosinophiles oder klares Zytoplasma aufweisen. Oftmals lagern sie sich nestartig zusammen. Es stellen sich ebenfalls runde bis ovaläre Zellkerne mit vesikulärem Chromatin dar. Der gemischte / pleomorphe Typ weist Kriterien beider oben genannter Formen auf. Charakteristisch für den spindel- und epitheloidzelligen Typ ist das Auftreten sogenannter PAS-positiver hyaliner Globuli („skenoid fibres“), besonders im Dünndarmbereich. Sie präsentieren sich als noduläre Zusammenlagerungen von Kollagenfasern. Oftmals werden auch Nekrosen, Hämorrhagien, Kernpleomorphien und zystische sowie myxoide Veränderungen zelltypunabhängig beschrieben (Corless et al. 2004, Fletcher et al. 2002, Mechtersheimer et al. 2003).

2.6 Immunhistochemie und Schrittmacherzellen

Die Definition „Gastrointestinaler Stromatumor“ spiegelt die Bedeutung der CD-117 Positivität in der Abgrenzung dieser Tumoren zu anderen Neoplasien wider. Nahezu konsistent exprimieren sie zu über 90% c-KIT / CD 117. Bei weiteren 60-70% der Neubildungen ist eine Expression von CD 34, smooth-muscle actin / SMA (30-40%), S-100 Protein (5%) sowie in seltenen Fällen von Desmin nachweisbar (Gold und Dematteo 2006). Die differentialdiagnostische Bedeutung dieser Marker wird kontrovers diskutiert. Unumstritten jedoch ist die Sensitivität des Nachweises von c-KIT / CD 117 bei GIST. CD 117 detektiert das KIT-Protein. Es wird durch das c-KIT-Protoonkogen kodiert und stellt einen transmembranösen Tyrosinkinaserzeptor vom Typ III dar, dessen Interaktionspartner der Stammzellfaktor (SCF) ist. Die Interaktionen wirken durch Stimulation intrazellulärer Signalwege proliferationsfördernd und anti-apoptotisch. Sie liegen der Entwicklung von hämatopoetischen Stammzellen, Mastzellen, Melanozyten, Keimzellen und interstitiellen Cajalzellen zugrunde, von denen CD 117 ebenfalls exprimiert wird (Reichardt et al. 2004). Die interstitiellen Ca-

jalzellen (ICC) sind in der Ringmuskelschicht des Verdauungstraktes lokalisiert. Als Schrittmacherzellen der autonomen Kontraktilität weisen sie eine Doppelpositivität für CD 117 und CD 34 auf. Diese Beobachtung führte zu der Hypothese, dass sie in Analogie zur Doppelpositivität Gastrointestinaler Stromatumoren für diese Marker als deren Ursprung in Frage kommen (Hirota et al. 1998). Jedoch auch eine multipotente intestinale mesenchymale Vorläuferzelle wird in Betracht gezogen, da die interstitiellen Cajalzellen weder in Omentum noch Mesenterium nachweisbar sind und ihnen damit fragliche extramurale GIST (EGIST) nicht entstammen könnten (Wang et al. 2002).

2.7 Molekulare Ebene der GIST

Das c-KIT-Protoonkogen ist auf dem langen Arm von Chromosom 4 lokalisiert (4q11-21). Wie von Hirota et al. 1998 entdeckt, weist dieses Gen oftmals "gain of function"-Mutationen auf (Hirota et al. 1998). Sie sind bei 80-85% der Gastrointestinalen Stromatumoren nachzuweisen. Folge ist eine ligandenunabhängige Rezeptorphosphorylierung, die eine konsekutive Expression des KIT-Proteins nach sich zieht. Es resultieren Proliferationssteigerung und Apoptoseinhibition. Die hot spots dieser Mutationen stellen die juxtamembranöse Domäne von Exon 11 (66,1%), die extrazelluläre Domäne von Exon 9 (13%), die Kinase-I-Domäne von Exon 13 (1,2%) sowie die Kinase-II-Domäne von Exon 17 dar (0,6%) (Corless et al. 2004). Demgegenüber finden sich beim „wild-type“ keine der genannten Mutationen.

Aus der immunhistochemischen Expression von CD 117 kann jedoch nicht auf den Mutationsstatus des c-KIT-Gens geschlossen werden. Durchaus kann ein CD 117 positiver Tumor keine Mutationen des c-KIT-Gens aufweisen und umgekehrt. Bei nicht mutierten c-KIT-Protoonkogenen treten zu 35% aktivierende Mutationen des verwandten PDGFRA-Gens auf (Raut et al. 2007). PDGFRA (platelet derived growth factor receptor alpha) ist ebenfalls ein Typ-III-Tyrosinkinase-Rezeptor. Das verantwortliche Gen ist am häufigsten zu 5,6% in Exon 18 (entspricht Exon 17 des c-KIT-Gens) und zu 1,5% in Exon 12 (entspricht Exon 11 des c-KIT-Gens) mutiert. KIT- und PDGFRA-Mutationen schließen sich vermutlich gegenseitig aus. Die PDGFRA-Mutation wird daher als alternativer onkogener Aktivierungsmechanismus verstanden (Corless et al. 2004, Heinrich et al. 2003).

Mit Hilfe der komparativen genomischen Hybridisierung wurde nachgewiesen, dass bei GIST überdurchschnittlich häufig ein Verlust der chromosomalen Arme 14q, 22q

vorkommt sowie im Verlauf der Tumorprogression weitere Deletionen und Amplifikationen hinzutreten (El-Rifai et al. 2000).

Heinrich et al. setzten dies in ein Tumorprogressionsmodell für den Gastrointestinalen Stromatumor um, das folgendermaßen aussieht (Heinrich et al. 2002):

KIT/PDGFRA-Mutation - > 14q-Deletion - > 22q-Deletion - > 1p-Deletion - > 8p-Zugewinn - > 11p-Deletion - > 9p-Deletion - > 17q-Zugewinn

Weitere genetische Alternativmechanismen werden evaluiert. Schneider-Stock et al. verweisen auf das Tumorsuppressorgen p16. Alterationen dieses Gens scheinen mit einer schlechten Prognose verknüpft zu sein (Schneider-Stock et al. 2003). Andere Tumorsuppressorgene wie p53 bzw. Apoptoseinhibitoren wie bcl-2 werden ebenfalls diskutiert (Cunningham et al. 2001). Von Koon et al. wird die Überexpression bestimmter Gene wie HMG2, TSG 101 und CENP-F mit forcierter Tumorprogression assoziiert (Koon et al. 2004). Weiterhin fiel eine gesteigerte Telomeraseaktivität bzw. Expression ihrer Untereinheiten in Gastrointestinalen Stromatumoren auf (Gunther et al. 2000).

2.8 Diagnostik und Therapie

Infolge oftmals langer asymptomatischer Verläufe wird der GIST häufig im Rahmen anderer diagnostischer Maßnahmen oder chirurgischer Interventionen entdeckt. So ergeben sich Zufallsdiagnosequoten zwischen 20-55% (Agaimy et al. 2006, Bucher et al. 2006, Bucher et al. 2004, Mochizuki et al. 2004, Reichardt et al. 2004)

In der Primärtumordiagnostik kommt der Endoskopie die führende Rolle zu. Der Gastrointestinale Stromatumor stellt sich dort als submuköse Raumforderung mit verschieblicher, bisweilen ulzerierter Mukosa und Nekrosen dar. Aufgrund der submukosalen Lage empfiehlt sich in der weiterführenden Diagnostik die Endosonographie. Sie zeigt den Tumor in der Tela submucosa oder in der Tunica muscularis als echoarme gut demarkierte Struktur (Buchner-Steudel und Fleig 2004). Die Endosonographie kann durch eine Feinnadelaspirationsbiopsie ergänzt werden. Sie ist jedoch aufgrund einer möglichen Tumorzellverschleppung umstritten (Gold und Dematteo 2006, Gu et al. 2001). Schnittbildverfahren wie Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) kommen bei der Beurteilung der lokalen Tumorausbreitung oder bei der Abschätzung lokoregionärer Tumorabsiedlungen und Fernmetastasen zur Anwendung. Zusammen mit der Positronenemissionstomogra-

phie (PET) werden sie in der Therapieverlaufsbeurteilung bzw. Nachsorge eingesetzt (Buchner-Steudel und Fleig 2004).

Dennoch sind alle oben genannten Verfahren nicht zur Sicherung der Diagnose „Gastrointestinaler Stromatumor“ ausreichend - erst der immunhistochemische Nachweis berechtigt, außer in oben genannten Ausnahmefällen, zur Diagnosesicherung.

Die Heterogenität hinsichtlich des biologischen Verhaltens der GIST macht die Auswahl des geeigneten Therapieverfahrens komplex. Im folgenden Schema

(Abbildung 1) sind die aktuellen Standards, modifiziert nach Reichardt et al. umrissen (Reichardt et al. 2004).

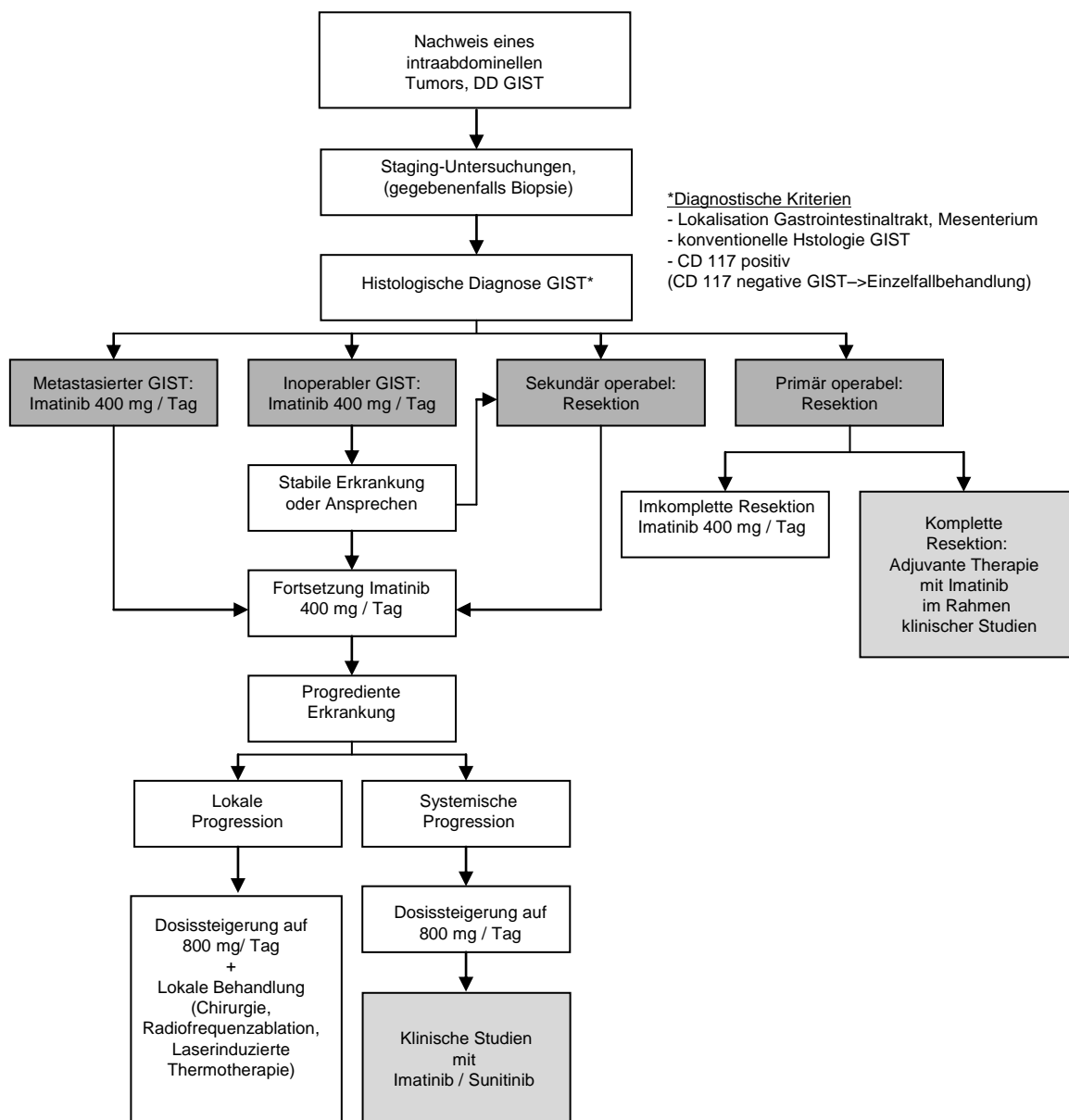


Abb. 1: Diagnose- und Behandlungsalgorithmus für GIST

2.8.1 Chirurgische Therapie

Wie umfangreiche Metaanalysen immer wieder eindeutig herausstellen, steht die chirurgische Therapie nach wie vor an erster Stelle der Therapieoptionen für Gastrointestinale Stromatumoren (Bucher et al. 2004, Connolly et al. 2003, DeMatteo et al. 2000, Pierie et al. 2001). Dies verbindet sich mit der unbedingten Forderung nach einer Resektion in sano (R0). Auf dieser Grundlage sind je nach Tumorstadium 5-Jahresüberlebensraten über 70% erreichbar (An et al. 2007, Bucher et al. 2006, Verreer et al. 2000).

Um R0 zu resektieren, kann eine Teil- bzw. Segmentresektion tumortragender gastrointestinaler Abschnitte ausreichend sein (Hohenberger et al. 2004).

Die Tatsache, dass oftmals erst am vollständigen Operationspräparat eine Dignitätsbeurteilung vorgenommen werden kann, macht einen ausreichenden Sicherheitsabstand unabdingbar. Für GIST, die prä- oder intraoperativ als solitär und primär resektabel eingeschätzt werden, kann eine Lokalresektion mit einem Sicherheitsabstand von mindestens 2 cm vorgenommen werden (Mechtersheimer et al. 2003).

Eine ausgedehnte Lymphadenektomie gilt weiterhin als nicht erforderlich, da überwiegend keine Lymphknotenmetastasierung beobachtet wird (Gold und DeMatteo 2006, Pierie et al. 2001). Dem sprechen jedoch vereinzelte Berichte von positiven Lymphknotenbefunden bei GIST entgegen (Aparicio et al. 2004, Weber et al. 2007). Auch laparoskopische Techniken werden angewendet. Ihre Durchsetzung gilt jedoch als fraglich. Bisher werden nur zurückhaltende Empfehlungen gegeben und es existieren nur wenige Referenzen mit zumeist kleinen Patientenkollektiven (Nguyen et al. 2003, Otani und Kitajima 2005, Schafer et al. 2006).

Bei lokal fortgeschrittenen oder bereits metastasierten Tumoren kommen multiviszerales Konzepte mit besonderen Radikalitätsprinzipien zur Anwendung (Eisenberg und Judson 2004). Die Behandlung dieser Patienten muss jedoch in multimodale Therapiekonzepte eingebunden werden, wobei die medikamentöse Therapie mit Imatinib-Mesylat eine wichtige Rolle spielt.

2.8.2 Medikamentöse Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren

Mit der erfolgreichen Anwendung des Tyrosinkinaseinhibitors STI 571 bei einer Patientin mit rezidiviertem metastasierten Gastrointestinalen Stromatumor zeichnete sich in der Therapieplanung für fortgeschrittene GIST, die als chemo- und radiotherapieresistent galten, eine Trendwende ab (Joensuu et al. 2001).

Bei STI 571 / Imatinib-Mesylat / Glivec® handelt sich um ein Phenylaminopyrimidin-derivat, das ursprünglich für die Therapie der Chronisch Myeloischen Leukämie konzipiert wurde. Mittels kompetitiver Blockade der Adenosintriphosphat-Bindungsstelle der KIT-Rezeptor-, PDGF-Rezeptor- und ABL- Tyrosinkinassen, inhibiert es diese. Glivec® wird vom Hersteller (Novartis Pharma) als ein zu 98% bioverfügbares Oralpräparat beschrieben, das im Allgemeinen gute Verträglichkeiten aufweist. Als „sehr häufige“ Nebenwirkungen werden Neutro- und Thrombozytopenie, Kopfschmerzen, gastrointestinale Beschwerden, Ödeme und Muskelspasmen / -krämpfe angeführt. Problematisch können gastrointestinale Blutungen sein, die möglicherweise aufgrund ausgeprägter Tumornekrosen entstehen.

Für Patienten mit primär nicht resektablen oder metastasierten bzw. inkomplett rezezierten gastrointestinalen Stromatumoren wird eine Tagesdosis von 400-800 mg empfohlen; die maximale Dosierungshöhe ist jedoch dauerhafter Gegenstand intensiver Forschungen. So erfolgt die Verabreichung von STI 571 nach derzeitiger Studienlage bei metastasiertem und / oder unresektablem GIST mit einer Anfangsdosis von 400 mg (Demetri et al. 2002, van Oosterom et al. 2001). Abhängig vom Ansprechverhalten der tumorösen Läsionen kann eine Dosisanhebung bis auf 800 mg erfolgen. Inwieweit dies von Vorteil ist, evaluieren mehrere große klinische Erprobungen. In einer Studie der EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) zeichnete sich beispielsweise ein möglicher Benefit der 800 mg Dosisgruppe bezüglich längeren progressionsfreien Überlebens ab (Verweij et al. 2004). Andere Trials konnten keinen Vorteil der Hochdosisgruppe (800 mg) im Vergleich zur Niedrigdosisgruppe (400 mg) konstatieren (Blanke et al. 2008).

Die Therapieevaluierung erfolgt mithilfe der FDG-Positronenemissionstomographie. Mitunter können bereits nach 24 Stunden erste Reaktionen des Tumorgewebes beobachtet werden (Sawaki et al. 2004). In bis zu 40-69% der Fälle ist ein Ansprechen auf die Therapie mit folgender partieller Tumorremission oder zumindest Wachstumsretardierung (stable disease) zu verzeichnen. Einer verifizierten Partial-, bzw. Totalremission können chirurgische Interventionen folgen (Andtbacka et al. 2007, Demetri et al. 2002, Reichardt et al. 2004).

Es ist unter Imatinib-Mesylat Therapie jedoch auch Tumorprogress möglich.

Hierfür wird die Entwicklung von Resistenzen gegen den Tyrosinkinaseinhibitor durch neue KIT- oder PDGFRA-Mutationen der Adenosintriphosphat-Bindungsstelle verantwortlich gemacht. Der Mutationsstatus von KIT bzw. PDGFRA wird immer deutli-

cher als Prädiktor für das Ansprechen auf / die Resistenzentwicklung gegen Imatinib erkannt. So scheinen beispielsweise bei Exon-11-Mutationen wesentlich frequenter Partialremission zu verzeichnen sein als bei Exon-9-Mutationen. Derartige Erkenntnisse stellen zukünftig möglicherweise gezielte Mutationsanalysen an den Anfang der Tyrosinkinaseinhibitortherapie, derzeit jedoch nur unter experimentellen Bedingungen (Raut et al. 2007).

Bei Lokalprogress kommen chirurgische Maßnahmen, Radiofrequenzablation oder Laserablation in Kombination mit höherdosiert fortzusetzender Imatinib-Therapie (800 mg) in Frage. Bei systemischem Progress sollte singulär eine Dosisanhebung des Tyrosinkinaseinhibitors auf 800 mg erfolgen (Reichardt et al. 2004). Ist mit oben genannten Methoden keine Beherrschung der resistenten Klone zu erreichen, besteht noch die Möglichkeit, den Patienten in derzeit laufende Studien zur Evaluierung neuer zugelassener Tyrosinkinaseinhibitoren wie Sunitinib-Malate zu integrieren.

Weitere neoadjuvante bzw. adjuvante Ansätze mit Imatinib-Mesylat werden erprobt. Führend sind dabei die RTOG, die ACOSOG sowie die EORTC. In jedem Fall sollte eine laufende Tyrosinkinaseinhibitortherapie bis zum Nachweis einer Progression, Unverträglichkeit oder Patientenintoleranz nicht unterbrochen werden (Raut et al. 2007).

2.8.3 Nachsorge und Prognose

Es muss davon ausgegangen werden, dass GIST in 10-30% der Fälle von maligner Dignität sind und ein bis auf 30-80% erhöhtes Rezidivrisiko aufweisen (An et al. 2007, Bucher et al. 2004, DeMatteo et al. 2000, Fletcher et al. 2002). Dies fordert eine langfristige Tumornachsorge (Buchner-Steudel und Fleig 2004). Es werden Follow up-Intervalle von 6 Monaten mit kompletter Exploration und Computertomographie bis mindestens zwei Jahre nach dem chirurgischen Eingriff empfohlen; in der Folge dann ein jährliches Computertomogramm (Samiian et al. 2004).

Zahlreiche Studien und Metaanalysen beschäftigen sich mit Prognosefaktoren für GIST (An et al. 2007, Aparicio et al. 2004, Bucher et al. 2006, DeMatteo et al. 2000, Fujimoto et al. 2003, Gupta et al. 2006, Otani et al. 2006, Ozguc et al. 2005, Pierie et al. 2001, Raut et al. 2007, Weber et al. 2007). Von molekulargenetischen und immunhistochemischen Merkmalen über Patienten-, sowie Tumorcharakteristika bis hin zu therapieabhängigen Faktoren werden verschiedenste prognostische Einfluss-

variablen diskutiert. Als relevant erwiesen haben sich insbesondere Tumorgroße, Mitosenindex sowie die R0-Resektion. Zusätzliche Faktoren werden in unterschiedlicher Wertigkeit als ebenfalls prognosebestimmend angesehen.

Dies berücksichtigend, existieren vielfältige Ansätze zur Risikostratifizierung von GIST. Im folgenden werden zwei repräsentative Modelle vorgestellt

Tabelle 1: Risikoeinschätzung nach Fletcher (Fletcher et al. 2002)

Risiko	Tumorgroße	Mitosenanzahl / 50 HPF
sehr niedrig	< 2 cm	< 5 / 50
niedrig	2-5 cm	< 5 / 50
intermediär	< 5 cm	6-10 / 50
	5- 10 cm	< 5 / 50
hoch	> 5 cm	> 5 / 50
	>10 cm	jede Zahl
	jede Größe	> 10 / 50

Tabelle 2: Risikoeinschätzung nach Bucher (Bucher et al. 2006)

Minorkriterien	Majorkriterien	Risiko
Tumorgroße ≥ 5 cm	Lymphknoteninfiltration	<u>low grade GIST:</u> weniger als 4 Minorkriterien
Mitosenindex ≥ 5 / 50 HPF		
Vorhandensein von Nekosen	Metastasen	<u>high grade GIST:</u> 4 / 5 Minorkriterien oder 1 Majorkriterium
Infiltration benachbarter Strukturen		
MIB 1 Index $\geq 10\%$		

3. Patientengut und Methoden

3.1 Patientendaten

Die vorliegende Studie umfasst 54 Patienten, die sich zwischen dem 01.01.1993 und dem 31.12. 2005 wegen eines GIST in Behandlung der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Friedrich-Schiller-Universitätsklinikums befanden. Im Oktober 2004 begann die Patientenkollektion.

Die Entität GIST hat erstmals in der ICD-O-Verschlüsselung 2003 (DIMDI 2003) eine eigene Schlüsselnummer erhalten:

8936/0 Benigner Gastrointestinaler Stromatumor

8936/1 Gastrointestinaler Stromatumor ohne nähere Angabe

Gastrointestinaler Stromatumor mit unsicherem malignen Potential

Gastrointestinaler autonomer Nerventumor (GANT)

Gastrointestinaler Schrittmacherzellen-Tumor

In den vorhergehenden Jahren wurden GIST mit den folgenden allgemeinen Schlüsselnummern kodiert:

8000/3 Maligne Neoplasie

Blastom ohne nähere Angabe

Krebs

Maligner Tumor ohne nähere Angabe

Malignom

unklassifizierter maligner Tumor

8010/3 Karzinom ohne nähere Angabe

Maligner epithelialer Tumor

8800/3 Sarkom ohne nähere Angabe

Maligner Weichteiltumor

Maligner mesenchymaler Tumor

Weichteilsarkom

Unter diesem Gesichtspunkt wurden alle Arztbriefe und Operationsberichte der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie zwischen 1993 und 2003 herausgesucht, sofern sie den String „mesenchymal“, „Leiomyom“, „Leiomyosarkom“, „Stromatumor“ oder „GIST“ enthielten. Nach selbigen Suchkriterien fand eine Evaluierung aller histopathologischen Befunde von Magenkarzinomen und Dünndarmtumoren in der Tumordokumentation der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie statt. Des weiteren erfolgte eine Recherche nach GIST im Institut für Pathologie des Universitäts-

klinikums. Auf den vorgenannten Wegen erbrachte die Suche 150 Patienten, deren Krankenakten dahingehend studiert wurden, ob sie einen GIST demaskierten. Zudem wurden alle Patienten, die nach 2003 mit der eindeutigen Diagnose GIST in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie behandelt wurden, integriert. Nach Vervollständigung der Patientenkollektion zum 31. Dezember 2005 belief sich die Primärcharge auf 58 Patienten – sie wurde nach folgenden Kriterien geprüft.

Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle Patienten,

- die zum Zeitpunkt der Diagnose mindestens 18 Jahre alt waren (1).
- deren definitive Diagnose sich mit der unten folgenden Definition eines GIST vereinbaren ließ (2).
- die einer chirurgischen Therapie des GIST an der Friedrich-Schiller-Universitätsklinik unterzogen wurden.

Im engeren Sinne bezieht sich dies auf eine primäre chirurgische Intervention zur Tumorresektion in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums.

Im weiteren Sinne schließt es auch eine sekundäre chirurgische Intervention seitens unserer Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie mit ein. Diese umfasst Wiederholungseingriffe zur Metastasen- bzw. Rezidivchirurgie bei Primäroperation in einem peripheren Klinikum sowie Operationen unter palliativer bzw. diagnostischer Maßgabe. Des Weiteren wird darunter auch eine konsiliarische Mitbehandlung seitens unserer Klinik in Form von Tumornachsorge und Therapieevaluation verstanden. Evaluiert wurden dabei mögliche Behandlungsoptionen wie ergänzende chirurgische Versorgung, Lebertransplantation sowie Einschleusen in medikamentöse Therapien (3).

Kriterium (1) wurde von allen Patienten erfüllt. Kriterium (2) integrierte 56 Patienten. In den übrigen beiden Fällen musste ein Ausschluss aufgrund der Negativität von CD 117 / c-KIT erfolgen. Bezüglich Kriterium (3) mussten 2 Patienten selektiert werden, die niemals einer chirurgischen Therapie des GIST unterzogen wurden. Integriert blieben 54 Patienten, von denen 40 der obigen Festlegung im engeren Sinne entsprachen. Die übrigen 14 Patienten konnten im weiteren Sinne eingeschlossen bleiben. Unter ihnen handelte es sich bei 8 Patienten um auswärtige Primäreingriffe zur Tumorresektion, denen in 5 Fällen Ergänzungs- bzw. Erweiterungseingriffe in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie folgten. Drei primär auswärtige Patienten erfuhren an der Friedrich-Schiller-Universitätsklinik eine konsiliarische Mit- bzw. Wei-

terbehandlung. Weitere 6 Patienten, die in 2 Fällen bereits peripher vorbehandelt worden waren, operierte man in unserer Klinik unter rein diagnostischer bzw. palliativer Zielsetzung.

Es erfolgte die Konkretisierung des Patientenkollektivs auf 54 Personen.

Zur Grundlage der Datenerhebung wurden die Patientenakten gelegt. Daraus sind Einweisungs- und Entlassungsbriefe, Operationsberichte, Anästhesieprotokolle sowie alle verfügbaren prä-, peri- und postoperativen Befunddokumentationen aus der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie sowie dem Institut für Pathologie extrahiert worden. Ausstehende Befunde wurden sowohl schriftlich als auch durch Rücksprache mit den zuständigen Kollegen oder Bereichen bzw. erstbehandelnden Einrichtungen eingeholt. Informationen über den Erkrankungsverlauf nach Entlassung aus dem Universitätsklinikum konnten über die Tumordokumentation des Tumorzentrums Jena, das Tumorregister der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, das Klinikinformationssystem ISH*med sowie durch mündliche und schriftliche Befragung der Hausärzte erlangt werden.

Es schloss sich die Erstellung eines standardisierten Erhebungsbogens für klassifizierte Daten an, der im Anhang beigelegt ist. Infolge Expansion des Datenmaterials wurde zur erweiterten Fortsetzung der Erhebung zum tabellarischen Erfassen (Microsoft Excel) konvertiert.

Die Datenerhebung entsprach folgender Systematik:

Gliederung der Datenkollektion:

- Allgemeine Patientencharakteristika (Alter zum Diagnosezeitpunkt, Geschlecht, Allgemeinzustand nach ECOG, Zweitmalignom, Morbus Recklinghausen)
- Symptome und Diagnose (-zeitpunkt, -verfahren) des GIST
- Operationsmodalitäten (Operationsdatum, -ort, -dringlichkeit, verfahren, Resektionsabstand, R-Situation, postoperative Komplikationen)
- Tumorcharakteristika des GIST (Größe, Lokalisation, Typ, morphologische Besonderheiten, Mitosen-, Lymphknotenstatus, Immunhistochemie)
- Nachbeobachtung bis zum 01.01.2007 bzw. bis zum Tod des Patienten (Überlebensanalyse, Filialisierungs-, Rezidivierungsverhalten, Glivectherapie)

3.2 Pathohistologie

3.2.1 Basisbefundung

Zur Grundlage der erhobenen histologischen Tumorcharakteristika wurde die Aufarbeitung des operativ entfernten Materials im Sinne der konventionellen Histologie gelegt. Es folgt deren Procedere im Überblick.

Konventionelle Histologie:

Direkt im Anschluss an die operative Extraktion des Tumorgewebes erfolgte dessen 24-stündige Fixierung in einer 5%igen PBS-gepufferten Formaldehydlösung mit anschließender Überführung in Xylol im Einbettautomaten (Pathcentre, Shandon Deutschland) über eine aufsteigende Ethanolreihe. Danach erfolgte die Einbettung des Gewebes in Paraffin A, B, C und D für jeweils eine Stunde und das Gießen in Blöckchen.

Mit dem Mikrotom (Rollenmikrotom, SM2000R, Leica, Deutschland) wurden jeweils 4µm dicke Paraffinschnitte von den Blöckchen angefertigt, die dann für 6 Stunden bei 58°C im Schrank (Medax, Deutschland) trockneten. Es schloss sich die Entparaffinierung im Färbeautomaten (Meditate Mesei) an: viermaliges Spülen in Xylol im 1,5 Minutentakt, zweimaliges in absolutem, einmaliges in 96%igem, einmaliges in 70 %igem Ethanol, mehrmaliges in Aqua dest. und anschließend die Färbung mit Hämalaun-Eosin (HE). Hierfür wurde viermal die Färbung mit Hämalaun nach Meyer durchgeführt; danach ausgiebiges Spülen mit Aqua dest. und Leitungswasser. Es folgte die Färbung in alkoholischer Eosin-Y-Lösung (Sigma-Aldrich, Deutschland) für 3 Minuten mit anschließendem Spülen: zweimal über 1,5 Minuten in 70%igem Ethanol, einmal in 96%igem und einmal in absolutem Ethanol. Die Präparate wurden nun über ein gleichwertiges Alkohol-Xylol-Gemisch (1:1) für 1,5 Minuten in Xylol überführt. Zum Abschluss erfolgte die Eindeckung in synthetischem Neutralbalsam (Per-tex Medite) im Eindeckautomaten (Meditate Mesei).

Die so gefertigten HE – Schnitte dienten unter lichtmikroskopischer Beurteilung zur Verifizierung der konventionellen histologischen Diagnose.

3.2.2 Nachbefundung

Vielfach ergab sich bei der Erhebung der Zellteilungsfiguren eine Diskrepanz, da diese oftmals nur im Wortlaut und nicht in quantitativer Angabe im histologischen Befund ausgegeben waren. Daraufhin wurde zu Beginn des Jahres 2005 in Zusammenarbeit mit Herrn Oberarzt Dr. med. E. Schulze, Institut für Pathologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena, eine Nachzählung der Mitosefiguren angestrengt, dies allerdings mit folgenden Einschränkungen:

- Aufgrund des Zeitfensters konnte die Nachzählung nur an, dafür nicht standardisiertem Material erfolgen. Standardisiert würde die Zählung der Zellteilungsfiguren an einer, sofort nach Entnahme fixierten, geringen Gewebemenge durchgeführt werden, dem Rechnung getragen, dass Mitosen zu Ende ablaufen und größere Operationspräparate nur langsam durchfixieren.
- Es konnten nur Präparate nachevaluiert werden, die zu diesem Zeitpunkt vorlagen. Damit war eine nachträgliche Konkretisierung in 4 Fällen nicht möglich, da der Operationszeitpunkt erst im Intervall lag und in 3 Fällen nicht, da es sich dabei um auswärtige Primärhistologien handelte.

In der Zusammenschau gelangten damit 35 Schnittpräparate (HE) zur nachträglichen Auszählung bei 400-facher Vergrößerung. In 31 Fällen war eine Konkretisierung der Mitosenanzahl auf 10 HPF (High Power Fields) möglich; an 3 Schnittpräparaten konnte nur noch eine begrenzte Anzahl von Gesichtsfeldern ausgelesen werden und einmal war die Nachzählung, präparatbedingt, nicht mehr möglich.

Aus vorhandenen Befunden mit Mitoseangaben pro 10 HPF und nachbefundeten Konkretisierungen auf diese Gesichtsfelder konnte letztlich in 37 Fällen das Mitosenverhältnis pro 10 HPF evaluiert werden. Neunfach gelangten andere Auszählverhältnisse zur Auswertung. Es bleiben 8 Fälle übrig, zu denen aus oben genannten Gründen keine verwertbare Mitosenangabe zu gewinnen war.

3.3. Immunhistochemie

3.3.1 Basisbefundung

Zur Bestätigung der Diagnose GIST ist die immunhistochemische Detektion spezieller Proteine unerlässlich. Im folgenden wird die Basismethode der immunhistochemischen Befundung im Institut für Pathologie der Friedrich-Schiller-Universität beschrieben, die seit dem Jahr 2002 mit dem KIT „Real ChemMed“ (Streptavidin-Biotin-

Alkalische Phosphatase-red-Methode) der Firma DAKO® erfolgt. Daran schließt sich mit Tabelle 3 eine Übersicht über die wichtigsten Proteine / Enzyme in der GIST Befundung nebst primären Antikörpern und deren Vorbehandlung an.

Immunhistochemische Detektion mittels Streptavidin-Biotin-Alkalische Phosphatase-red-Methode („REAL ChemMed“ - KIT, DAKO®)

1. Entparaffinieren der Schnitte (siehe 3.2.1)
2. Vorbehandlung des Klons / Primärantikörpers, wenn nötig
3. Waschen der Schnitte in Waschpuffer (Tris-Puffer mit Twen) und Einbringen in die feuchte Kammer
4. Aufpipettieren des verdünnten Antikörpers
5. Einbringen der feuchten Kammer in den Kühlraum (4-10°C) über Nacht
6. Entnahme der Schnitte aus der feuchten Kammer und Waschen in Waschpuffer (Tris-Puffer mit Twen)
7. Zurückführung in die feuchte Kammer bei Raumtemperatur
8. Inkubation mit dem Brückenantikörper für 30 Minuten
9. Entnahme der Schnitte aus der feuchten Kammer und Waschen mit Waschpuffer (Tris-Puffer mit Twen)
10. Zurückführung in die feuchte Kammer bei Raumtemperatur
11. Inkubation mit dem Streptavidin-Biotin- Alkalische Phosphatase-Komplex für 30 Minuten
12. Entnahme der Schnitte aus der feuchten Kammer und Waschen mit Waschpuffer (Tris-Puffer mit Twen)
13. Mischen des Nachweisreagenz nach KIT-Vorschrift
14. Aufpipettieren des Nachweisreagenz auf die gewaschenen Schnitte; anschließendes Belassen in der feuchten Kammer für 7 Minuten
15. Entnahme der Schnitte aus der feuchten Kammer und Waschen mit Waschpuffer (Tris-Puffer mit Twen)
16. Waschen der Schnitte mit Wasser
17. Waschen der Schnitte mit Aqua dest.
18. Färbung mit Hämalaun für eine Minute
19. Waschen der Schnitte mit Aqua dest.
20. Bläuen in Leitungswasser für 10 Minuten
21. Eindecken mit Glyceringelatine

Tabelle 3: Marker / Proteine in der immunhistochemischen GIST- Befundung

Marker/ Protein	Kurzcharakteristik	Klon / Primäranti- körper	Verdünnung; Vorbe- handlung
CD 117	transmembranöse Tyrosin- rezeptorkinase (Typ III) mit proliferationsfördernder Funk- tion <u>wichtige Rolle bei:</u> Hämato- poese, Gametogenese, Mela- nozyten- und Mastzellbildung <u>Detektion von Malignomen:</u> GIST, Lymphome, Melanome, Keimzelltumore, Akute / Chro- nische Myeloische Leukämie	polyklonal (DAKO®)	1: 500; Wasserbad mit Citratpuffer, pH 6 (95-99 °C; 30 min)
CD 34	membranständiges Protein <u>gebildet in:</u> hämatopoetischen Stammzellen, Kapillarendo- thelien, embryonalen Fibro- blasten <u>Detektion von Malignomen:</u> Weichgewebstumore, Gefäß- tumoren, Akute myeloische / lymphoblastische Leukämie	QBEND 10 (DAKO®)	1:500; keine
Aktin (ASMA)	filamentäres Zytoskelettprotein der Muskulatur, das der Be- wegungsvermittlung dient <u>Bestandteil von:</u> glatter-, quer- gestreifter- und Herzmus- kulatur <u>Detektion von Malignomen:</u> Weichgewebstumore, Leio- myome, - sarkome, Rhabdo- myosarkome	1 A 4 (DAKO®)	1:600; keine
S 100	kalziumbindendes Protein, das an der Signaltransduktion kal- ziumabhängiger Signalwege beteiligt ist <u>Bestandteil von:</u> Neuroglia in ZNS und peripherem Ner- vensystem, Melanozyten <u>Detektion von Malignomen:</u> Weichgewebstumore, Malignes Melanom	polyklonal (DAKO®)	1:20000; Andauen mit Pronase
NSE	Enzym (Neuronenspezifische Enolase), das in neurogenen Geweben vorkommt <u>Detektion von Malignomen:</u> Weichgewebstumore, kleinzell- liges Bronchialkarzinom	BBS / NC / VI – H14 (DAKO®)	1:500; keine

3.3.2 Nachbefundung

Die Evaluierung des CD 117-Status in der GIST-Befundung wird im Institut für Pathologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena erst seit dem Jahr 2000 routinemäßig durchgeführt. Für 17 Patienten dieser Studie, die vor diesem Zeitpunkt (1993-1999) operiert worden waren, stand der CD 117-Status aus. Dem folgend wurde in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. med. A. Kern und Herrn Dr. med. D. Dittert, Institut für Pathologie der Carl-Gustav-Carus-Universität Dresden, Mitte des Jahres 2005 eine immunhistochemische Nachbefundung für CD 117 angestrengt. Mit Genehmigung von Herrn Prof. D. Katenkamp und Unterstützung durch Herrn Oberarzt Dr. med. E. Schulze und Medizinisch Technische Assistentin Frau C. König des Institutes für Pathologie unserer Universität konnten 17 archivierte Paraffinblöcke der Nachbefundung zugänglich gemacht werden. Im Rahmen dieser Nachbefundung im Institut für Pathologie der Carl-Gustav-Carus-Universität bot sich außerdem die Chance, 43 Patienten des zu diesem Zeitpunkt bestehenden Patientenkollektivs zusätzlich einer Evaluierung des PDGFRA-Status im Rahmen einer dort laufenden Studie zuzuführen.

Im folgenden wird die Methodik der immunhistochemischen Befundung des Institutes für Pathologie der Carl-Gustav-Carus-Universität zur Detektion von CD 117 und PDGFRA im Kurzüberblick dargestellt.

Immunhistochemische Detektion mittels Alkalische Phosphatase-Anti Alkalische Phosphatase-Methode (APAAP)

1. Entparaffinieren der Schnitte (siehe 3.2.1)
2. Antigenwiderherstellung / „Retrieval“ (nur im Falle des PDGFRA-Nachweises): Inkubation mit Puffer (10 mM Zitronensäure Monohydrat (Merck®) pH 6, eingestellt mit NaOH (Merck®)) ; Einbringen in Mikrowelle; Kochen auf maximaler Leistungsstufe für 3 bis 5 Minuten; Abkühlung für 20 Minuten; danach Waschen in TBS-Puffer
3. Inkubation mit Kaninchennormalserum (Dianova®) für 30 Minuten, Verdünnung 1:30
4. Waschen mit TRIS / NaCl - Puffer (pH 7,5) für 2 Minuten
5. Inkubation mit primären polyklonalen Antikörpern: a, c-KIT (DAKO®), Verdünnung 1:100 bei 4°C über Nacht b, PDGFRA (Neomarkers®), Verdünnung 1:50 bei 4°C über Nacht
6. Dreimaliges Waschen mit Tris / NaCl - Puffer über 5 Minuten

7. Inkubation mit dem Brückenantikörper (DAKO®: goat anti rabbit) für 45 Minuten; Verdünnung 1:70
8. Dreimaliges Waschen mit Tris / NaCl-Puffer über 5 Minuten
9. Inkubation mit dem APAAP-Komplex (DAKO®) für 45 Minuten; Verdünnung 1:50
10. Dreimaliges Waschen mit Tris/NaCl - Puffer über 5 Minuten
11. Zweimaliges Wiederholen der Schritte 7 bis 10, dabei Verkürzung der Inkubationszeit auf 10 Minuten -> Steigerung der Farbtintensität
12. Färbung mit Neofuchsin für 10 Minuten
13. Gegenfärbung mit Hämatoxylin für 30 Sekunden
12. Eindecken in Glyceringelatine

3.4 Statistik

Alle Patientendaten wurden retrospektiv analysiert und prospektiv nachbeobachtet. Der Nachbeobachtungszeitraum erstreckte sich bis zum Tod des Patienten bzw. bis zum Stichtag dieser Erhebung, dem 01.01.2007. Konkret konnten 28 Patienten

5 Jahre oder länger nachbeobachtet werden, fünf Patienten 10 Jahre oder länger. Das mediane Follow up belief sich auf 63 Monate (Range 4-155 Monate).

Die in Tabellen zusammengefassten Patientendaten wurden zur statistischen Auswertung dem Programm SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago IL) zugeführt, und einer univariaten Analyse unterzogen. Schätzungen von Überlebenswahrscheinlichkeiten und Rezidivraten erfolgten mit dem Kaplan-Meier-Verfahren; die Evaluierung von Unterschieden der Überlebenswahrscheinlichkeit mit dem Log-Rank-Test. Zur Prüfung auf statistische Signifikanz diente der Chi-Quadrat-Test: p-Werte kleiner 0,05 wurden als statistisch signifikant angesehen.

Das beobachtete Überleben (overall / observed survival) errechnete sich aus der Zeitspanne von Monaten zwischen erster Operation und dem Tod jeder Ursache bzw. dem Stichtag (01.01.2007).

Das krankheitsspezifische Überleben (disease specific survival) umfasste die Zeitspanne von Monaten zwischen erster Operation und dem Tod mit der Ursache GIST bzw. dem Stichtag (01.01.2007).

3.5 Definitionen und Klassifikationen

Gastrointestinaler Stromatumor (GIST)

Eine mesenchymale Neoplasie des Gastrointestinaltraktes mit spindel-, epitheloid-zelligem oder pleomorphem Muster und einer immunhistochemisch nachweisbaren Expression von CD 117 / KIT-Protein wird als Entität „Gastrointestinaler Stromatumor“ bezeichnet (Dei Tos 2003).

Allgemein- bzw. Leistungszustand nach ECOG

Mit Hilfe der ECOG-Klassifikation (Tabelle 4) erfolgte die Erfassung des allgemeinen Leistungszustandes der Patienten (Oken et al. 1982).

Tabelle 4: ECOG-Klassifikation

Klasse	Leistungszustand des Patienten
ECOG 0	Normale, uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung
ECOG 1	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen möglich
ECOG 2	Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50 % der Wachzeit aufstehen
ECOG 3	Nur begrenzte Selbstversorgung möglich, ist 50 % oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden
ECOG 4	Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich; völlig an Bett oder Stuhl gebunden

Residualtumor, R-Klassifikation

Der Beurteilung des Resektionsergebnisses wurde die R-Klassifikation zugrunde gelegt (UICC 2002):

RX: Vorhandensein eines Residualtumors kann nicht beurteilt werden

R0: kein Residualtumor

R1: mikroskopischer Residualtumor, an den Resektionsrändern im histologischen Präparat noch sichtbar

R2: makroskopischer Residualtumor, an den Resektionsrändern am Operationspräparat sichtbar

Tumorlokalisation

Die Kodierung der Tumortopographie erfolgte nach dem Tumorlokalisationsschlüssel (Grundmann et al. 1997).

4. Ergebnisse

4.1 Patienten / Klinische Daten

4.1.1 Patientencharakteristika

Das Kollektiv umfasste 54 Patienten, von denen 26 (48,1%) weiblichen und 28 (51,9%) männlichen Geschlechts waren. Die Anzahl der aufgenommenen Patienten schwankte zwischen 1 und 7 pro Jahr.

Zum Diagnosezeitpunkt lag, bei einem Range von 22 bis 87 Jahren, der Altersmedian bei 65 Jahren – die Altersverteilung geht aus Abbildung 2 hervor.

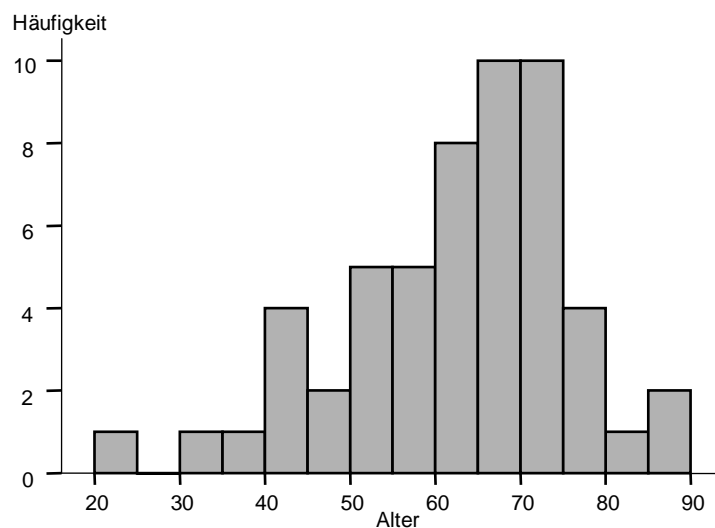


Abb. 2: Alter bei Diagnosestellung

Gemäß ECOG – Klassifikation wurde der Allgemein- und Leistungszustand bei 25 Patienten (46,3%) als „normal“ (ECOG 0) eingestuft, bei 18 Patienten (33,3%) als „eingeschränkt“ (ECOG 1), und in den restlichen 11 Fällen (20,4%) als „stark eingeschränkt“ (ECOG 3), wie in Tabelle 5 ersichtlich.

Zwei Patienten hatten einen Morbus Recklinghausen / Neurofibromatose Typ I in der Anamnese.

Tabelle 5: ECOG Status

Allgemeinzustand	Häufigkeit n=54	%
ECOG 0, normal	25	46,3
ECOG 1, eingeschränkt	18	33,3
ECOG 3, stark eingeschränkt	11	20,4

4.1.2 Zweitmalignome

Eine Vergesellschaftung des GIST mit einem Zweitmalignom fiel bei 14 Patienten (25,9%) auf.

In 8 Fällen waren diese Zweitneoplasien infolge ihres synchronen Auftretens und ihrer Dignität als prognostisch relevant anzusehen, da sie sämtlichst zum Tode führten.

Vertreten waren dabei:

3 Ösophaguskarzinome

2 Magenkarzinome

1 Mammakarzinom

1 Kolorektales Karzinom

1 Nierenzellkarzinom

Die anderen 6 Zweitmalignome traten nicht unmittelbar zeitgleich mit dem GIST auf.

Unter ihnen wurden 5 im Verlauf des Follow up offenbar.

1 Chronisch myeloische Leukämie (45 Monate nach Therapie des GIST)

1 Kolorektales Karzinom (11 Monate nach Therapie des GIST)

1 Prostatakarzinom (44 Monate nach Therapie des GIST)

1 Harnblasenkarzinom (30 Monate nach Therapie des GIST)

1 Gehirntumor (35 Monate nach Therapie des GIST).

In einem Fall war ein Zweitmalignom aus der Anamnese vor dem GIST ersichtlich, dessen regelmäßige Nachsorge ohne Befund jedoch seine prognostische Relevanz vernachlässigbar erscheinen ließ.

1 Malignes Melanom (38 Monate vor Therapie des GIST)

4.1.3 Symptomatik und Diagnosestellung

Bei 23 Patienten (42,6%) blieb der GIST asymptomatisch. In mehr als der Hälfte der Fälle (57,4%) jedoch, gaben 31 Patienten Symptome an. Dabei wurden am häufigsten Schmerzen von 13 Patienten (41,9%) beklagt. Des weiteren traten gastrointestinale Blutungen ex ore oder ex ano mit / oder Anämien bei 11 Patienten (35,5%) auf,

sowie in 7 Fällen (22,6%) unspezifische Symptome, zu denen unter anderem intestinale Passagestörungen, Foetor ex ore und Sodbrennen zählten (Abbildung 3).

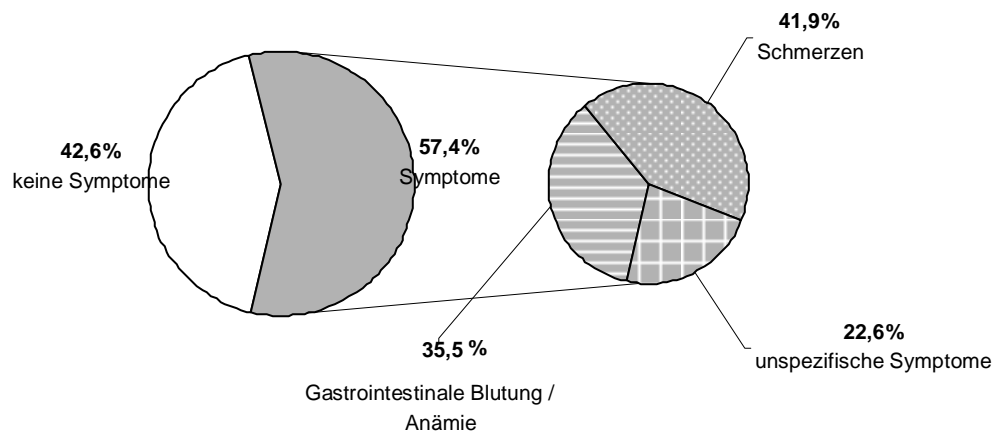


Abb. 3: Symptomatik

Die Diagnose GIST erschloss sich auf folgenden Wegen. Präoperativ konnte bei 13 Patienten (24,1%), bioptisch gesichert, von einem GIST ausgegangen werden. In weiteren 26 Fällen (48,1%) stand im Vorfeld der Operation die endoskopische, endosono- oder computertomographische Diagnose eines Tumors, dessen Genese jedoch unklar war. Bei den anderen 15 Patienten (27,8%), ergab sich die Diagnose GIST als Zufallsbefund, wobei es sich dabei zu 80,0% um 12 intraoperative Zufallsbefunde bei Eingriffen unter anderer Indikation handelte. Einmal (6,7%) fand sich der GIST präoperativ zufällig im Rahmen der Umfelddiagnostik hinsichtlich eines anderen Malignoms des Gastrointestinaltraktes und in 2 weiteren Fällen (13,3%) postoperativ bei der histologischen Aufarbeitung eines primär anderen Operationsgutes.

4.1.4 Tumorlokalisationen

Abbildung 4 stellt die topographische Verteilung der GIST des Patientengutes gruppiert dar. Haupttumorlokalisation war zu 50,0% der Gaster bei 27 Patienten. Dabei fanden sich die meisten der dort ansässigen Tumoren im Bereich des Fundus bei 9 Patienten, des weiteren bei jeweils 5 Patienten in Kardia und Korpus. Vier gastrale

GIST siedelten sich im Bereich des Antrums an; ebensoviele involvierten mehrere Magenbereiche. In quantitativer Folge stellten Jejunum und Ileum mit 22,2% die zweithäufigste Lokalisation bei 12 Patienten dar und das Duodenum die dritthäufigste bei 9 Patienten (16,7%). Zwei Patienten (3,7%) wiesen den GIST im Bereich des Rektums auf. Bei einem Patienten (1,9%) diente der Ösophagus als Ansiedlungsort. Ohne Auffindung des Primums war in 3 Fällen (5,6%) eine topographische Zuordnung nicht möglich – diese GIST wurden als CUP (cancer of unknown primary) klassifiziert.

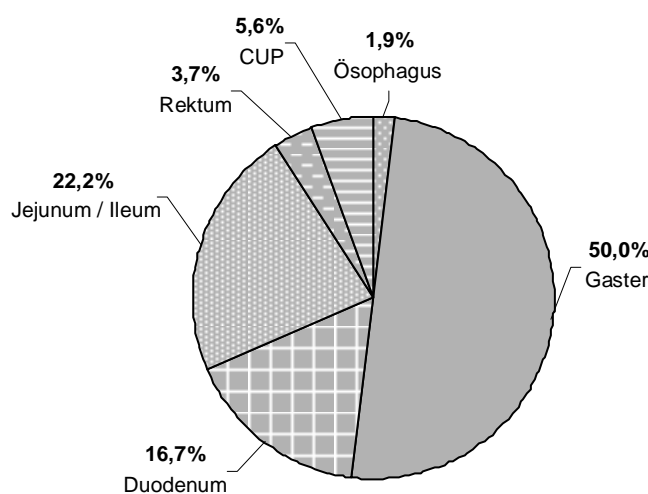


Abb. 4: Lokalisationen

4.1.5 Operationsmodalitäten

Eine primäre Tumorsektion war bei 48 Patienten (88,9%) möglich.

In 6 Fällen (11,1%) erfolgte der operative Eingriff in diagnostisch-explorativer Intention bzw. unter palliativer Zielsetzung bei diffuser Metastasierung. Dabei wurden partielle Tumorsektionen und / oder Anlagen von Umgehungsanastomosen vorgenommen.

Von den 48 primär tumorresezierend operierten Patienten wurden 83,3%, also 40 Patienten, in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie der Friedrich-Schiller-Universitätsklinik Jena operiert. Bei den übrigen 8 Patienten (16,7%) erfolgte der Primäreingriff in peripheren Kliniken. Fünf von ihnen wurden in sekundärer chirurgischer Intention, hauptsächlich zur Operation von Metastasierungen und Rezidiven, in der chirurgischen Abteilung des Universitätsklinikums behandelt. In den anderen 3 Fällen erfolgte eine konsiliarische Mitbehandlung seitens unserer Klinik in Form von

Therapieevaluation, Lebertransplantationssprechstunde und Tumornachsorge. Bei den 6 Patienten, die nur einem diagnostisch-explorativen bzw. palliativen Vorgehen unterzogen werden konnten, waren 2 Patienten bereits peripher vorbehandelt worden.

Bezüglich der Operationsdringlichkeit handelte es sich bei allen 48 kurativ operierten Patienten um Elektiveingriffe. Bei den anderen 6 Patienten erfolgte ein Eingriff in elektiv-diagnostischer Absicht, zwei Eingriffe unter palliativer Maßgabe bei diffusen Metastasen und 3 Eingriffe notfallmäßig zur Anlage von Bypässen bei tumorbedingtem akuten Abdomen.

Einen Überblick über die Operationsverfahren zur Tumorsektion gibt Tabelle 6:

Tabelle 6: Resektionsverfahren

Resektionsverfahren	Häufigkeit n=48	%
Magenwandteilresektion	18	37,5
atypische Magenresektion	4	8,3
Gastrektomie	2	4,2
subtotale aborale Resektion	2	4,2
begrenzte aborale Resektion	1	2,1
orale Resektion	1	2,1
Segmentresektion	12	25,0
Rektumresektion	1	2,1
Whipple Operation	2	4,2
Tumorexstirpation	2	4,2
Tumorenukleation	3	6,3

Überwiegende Anwendung zur Tumorsektion bei GIST im gastrischen Bereich fand die Magenwandteilresektion bei 18 Patienten (37,5%), und im intestinalen Bereich die Segmentresektion bei 12 Patienten (25,0%). Vier Patienten (8,3%) wurden einer atypischen Magenresektion zugeführt. Bei 3 Patienten (6,3%) erfolgte eine Tumorenukleation. Die subtotale aborale Resektion, die Gastrektomie sowie Tumorexstirpation und Whipple-Operation wurden bei jeweils 2 Patienten (4,2%) durchgeführt. Jeweils ein Patient (2,1%) musste einer begrenzten aboralen Resektion, einer oralen Resektion bzw. einer Rektumresektion unterzogen werden. Ein laparoskopisch assistiertes Vorgehen kam lediglich bei einem Patienten zur Anwendung.

In 6 Fällen war eine primäre Tumorresektion nicht möglich - dabei handelte es sich um rein diagnostisch-explorative Eingriffe mit Konversion zu / oder rein palliativem Vorgehen.

Die postoperative Komplikationsrate bei den 48 tumorresezierenden Eingriffen belief sich auf 27,1% und betraf 13 Patienten. In erster Linie traten dabei Wundheilungsstörungen bei 6 Patienten (46,2%) auf. Drei Patienten (23,1%) erlitten septische und 2 Patienten (15,4%) pulmonale Komplikationen. In jeweils einem Fall (7,7%) kam es zu Cholestase bzw. kardialen Komplikationen. Zu 72,9% waren die postoperativen Verläufe komplikationsfrei.

Hinsichtlich des Resektionsausmaßes sind nur bei 20 tumorresezierten Patienten (41,7%) quantitative Aussagen zu treffen. Bei ihnen wurden Sicherheitsabstände zwischen 0,2 und 15 cm beschrieben. Dabei wird der Resektionsabstand in der Hälfte der Fälle (50,0%) zwischen 2 und 4 cm angegeben, zu 35,0% zwischen 0 und 2 cm und in den übrigen 15,0% zwischen 4 und 15 cm. Beim überwiegenden Teil der Tumorresektionen (58,3%), war der Sicherheitsabstand dem Operations- bzw. Pathologiebefund nicht zu entnehmen.

Die pathoanatomische Einordnung der Tumoren in die R-Klassifikation erbrachte die in Tabelle 7 zu sehende Verteilung:

Tabelle 7: R-Klassifikation

R-Situation	Häufigkeit n=48 (54)	%
R0	45 (45)	93,8 (83,3)
R1	3 (3)	6,3 (5,6)
R2	0 (6)	0,0 (11,1)

Bei 45 (93,8%) der 48 kurativ tumorresezierten Patienten konnte eine R0-Situation erzielt werden. Eine R1-Situation war das postoperative Ergebnis bei 3 Patienten (6,3%). Alle in Klammern stehenden Angaben beziehen sich auf die Integrierung der 6 nicht kurativ tumorresezierten Patienten, indem diese, als R2 klassifiziert, deskriptiv eingeschlossen werden.

4.2 Pathohistologie

4.2.1 Makromorphologie

Die Größe der GIST lag zwischen 1 und 15 cm im größten Durchmesser, wobei der Hauptanteil (61,1%) Durchmesser zwischen 0,1 bis 4,9 cm aufwies. Knapp ein Drittel (29,6%) der Tumoren hatte Durchmesser zwischen 5 und 9,9 cm. Nur in 9,3% der Fälle kamen Durchmesser größer / gleich 10 cm vor.

Manche GIST wiesen makromorphologische Besonderheiten auf (Tabelle 8). So waren es hauptsächlich Nekrosen, die bei 22,2% der Tumoren als auffällig imponierten. Des weiteren kamen zu 15,2% Ulzerationen vor. Hämorrhagien fielen bei 14,9% der Tumoren auf und zystische Strukturen bei 12,8%.

Tabelle 8: Makromorphologische Besonderheiten

Makromorphologische Besonderheit	Häufigkeit n=Statusbekannte von 48	%
<u>Nekrosen</u>		
vorhanden	10	22,2
nicht vorhanden	35	77,8
keine Angabe	3	
<u>Ulzerationen</u>		
vorhanden	7	15,2
nicht vorhanden	39	84,8
keine Angabe	2	
<u>Hämorrhagien</u>		
vorhanden	7	14,9
nicht vorhanden	40	85,1
keine Angabe	1	
<u>Zysten</u>		
vorhanden	6	12,8
nicht vorhanden	41	87,2
keine Angabe	1	

Es folgt Abbildung 5 mit der Darstellung eines gastralen GIST aus dem eigenen Patientengut, der in situ und als Operationspräparat zu sehen ist. Charakteristisch fallen nekrotische Veränderungen auf.

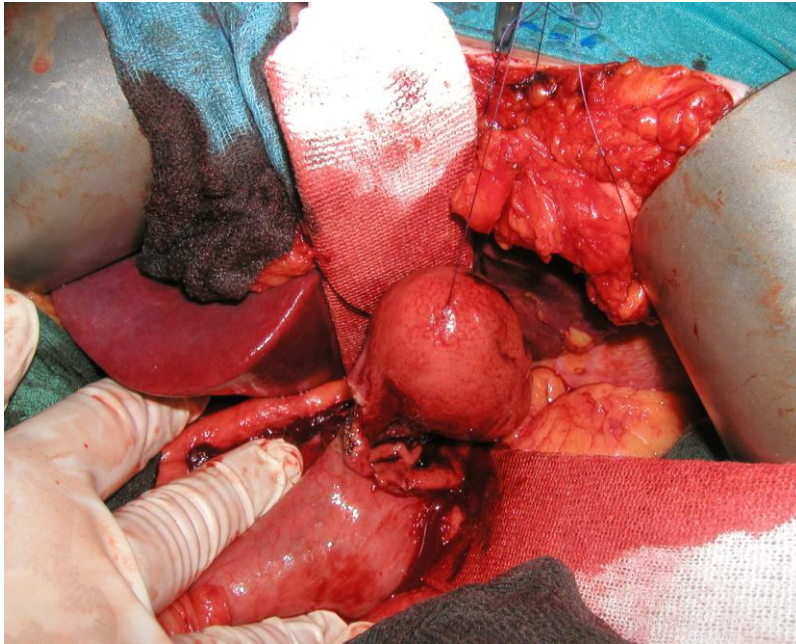


Abb. 5: GIST des Magens



Abb. 5a: Aufsicht

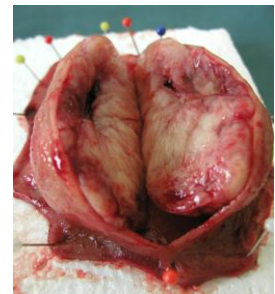


Abb. 5b: Anschnitt

4.2.2 Lymphknotenstatus

Eine Exstirpation bzw. Untersuchung von Lymphknoten erfolgte nur bei 19 der tumorresezierten Patienten (39,6%). Es kamen dabei zwischen 2 und 31 Lymphknoten zur Begutachtung, wobei im Median 8 Lymphknoten untersucht wurden. In keinem der Lymphknotenpräparate wurde eine Tumorzellmigration gefunden.

4.2.3 Mikromorphologie

Die Mehrzahl der GIST, 44 (88,0%), waren spindelzellig konfiguriert. Epitheloidzelliger und pleomorpher Typ waren nur zu jeweils 6% in 3 Fällen vertreten. Unbekannt blieb der morphologische Typ bei 4 der Tumoren.

Mit Abbildung 6 folgen mikroskopische Fotografien der drei verschiedenen mikromorphologischen GIST – Untertypen aus dem eigenen Patientengut in 200-facher Vergrößerung.

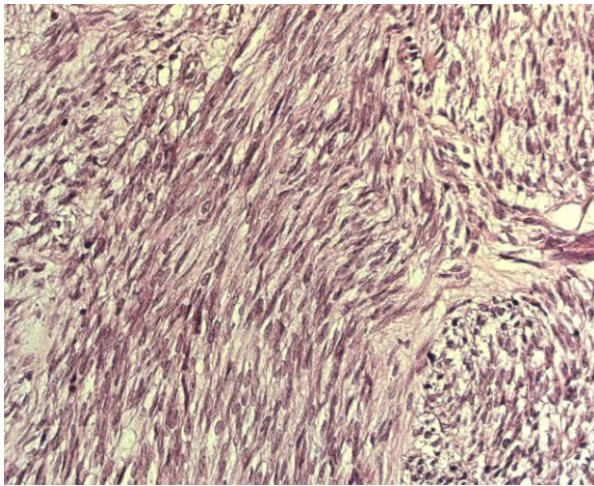


Abb. 6a: spindelzelliger Typ

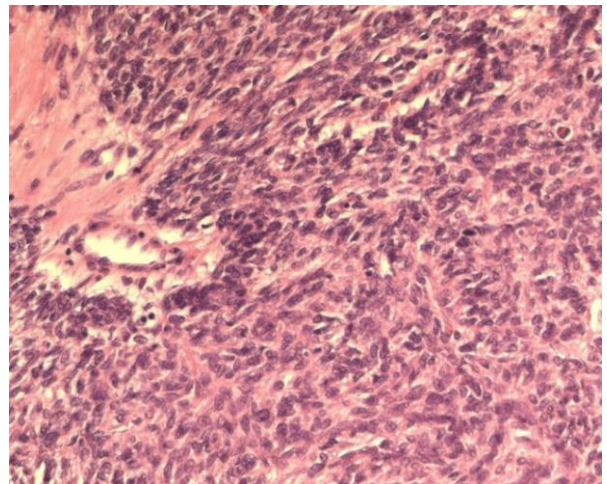


Abb. 6c: pleomorpher Typ

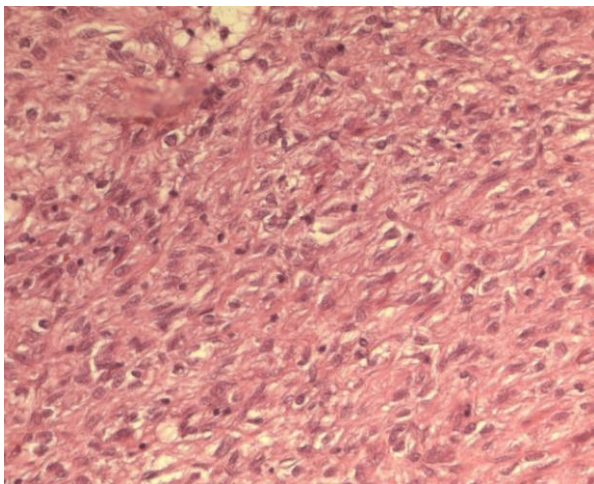


Abb. 6b: epitheloidzelliger Typ

4.2.4 Mitosefiguren

Bei der Erhebung der Zellteilungsfiguren ergaben sich quantitativ starke Unterschiede in der Angabe des Auszählungsverhältnisses pro Gesichtsfeld (HPF = High Power Field). Bezugspunkt unserer Auswertung sind die Mitosenangaben pro 10 Gesichtsfeldern, wozu in 37 Fällen eine Aussage gemacht werden kann (68,5%). In weiteren 9 Befunden (16,7%) wurden andere Auszählungsverhältnisse (1 bis 50 Gesichtsfelder) angegeben - sie werden hier nur erwähnt. Achtfach (14,8%) ist keine Aussage zum Mitosenverhältnis möglich.

Tabelle 9 gruppiert die Mitosenangaben für 10 Gesichtsfelder. So waren in mehr als der Hälfte der Fälle (54,1%) keine Mitosen auf 10 Gesichtsfeldern gefunden worden. Zu 27,0% fand sich jeweils eine Mitose auf 10 Gesichtsfeldern, zu 13,5% zwei bis fünf und zu 5,4% mehr als 5 Mitosen.

Tabelle 9: Mitosen

Mitosen / 10 HPF	Häufigkeit n=37	%
0	20	54,1
1	10	27,0
2 bis 5	5	13,5
mehr als 5	2	5,4

4.3 Immunhistochemie

Es folgen die Ergebnisse der immunhistochemischen Detektion bestimmter Marker. Für CD 117, PDGFR und CD 34 sind sie im Überblick dargestellt (Tabelle 10).

Tabelle 10: Immunhistochemische Detektion

Marker	Häufigkeit n=Statusbekannte	%
<u>CD 117</u>		
positiv	54	100,0
<u>PDGFRA</u>		
negativ	2	4,7
< 10 % positiv	2	4,7
< 50 % positiv	8	18,6
>= 50 % positiv	31	72,1
unbekannt	11	

Fortsetzung Tabelle 10

<u>CD 34</u>		
positiv	30	90,9
negativ	3	9,1
unbekannt	21	

4.3.1 CD117

Bei der Anfärbung der Schnittpräparate mit dem immunhistochemischen Marker für c-KIT war zu 100% in 54 Fällen eine eindeutige Positivität auszumachen.

4.3.2 PDGFRA

Die Anfärbung mit dem immunhistochemischen Marker für den PDGFRA erfolgte semiquantitativ bei 43 Präparaten; sie war in 2 Fällen (4,7%) negativ. Weitere 2 Präparate (4,7%) sprachen zu weniger als 10% positiv auf die Markierung an. Zwischen 10 und 50% positives Ansprechen stellte sich bei 8 Präparaten (18,6%) dar. In überwiegender Häufigkeit (72,1%) zeigte die Detektion jedoch bei 31 Präparaten ein positives Ansprechen über 50%. Unbekannt blieb der Status in 11 Fällen.

4.3.3 CD 34

Die Evaluierung der Ansprechraten auf die Anfärbung mit dem immunhistochemischen Marker für CD 34 war für 33 Präparate möglich. Es zeigte sich dabei eine Positivität in 30 Fällen (90,9%) und eine Negativität in 3 Fällen (9,1%).

4.3.4 Aktin, S100, NSE

Aktin, S 100 und NSE sind nur in der Minderheit der Fälle evaluiert worden.

Aktin war in 32 Fällen nicht bestimmt worden. Bei den anderen 22 Präparaten sprachen 14 positiv und 8 negativ auf die Färbung an.

S 100 war in 20 Fällen nicht untersucht worden. In den übrigen 34 Färbungen ergab sich 12-fach eine Positivität und 22-fach eine Negativität für S 100.

NSE war in 44 Präparaten nicht exploriert worden. Für die 10 untersuchten Präparate ergab sich ein positives Ergebnis für 7 und ein negatives für 3.

Es schließen sich mikroskopische Fotografien immunhistochemisch gefärbter Präparate aus dem eigenen Patientengut an. Dargestellt sind dabei die Positivreaktionen bei der Markierung mit dem Antikörper für c-KIT (Abbildung 7 und 8).

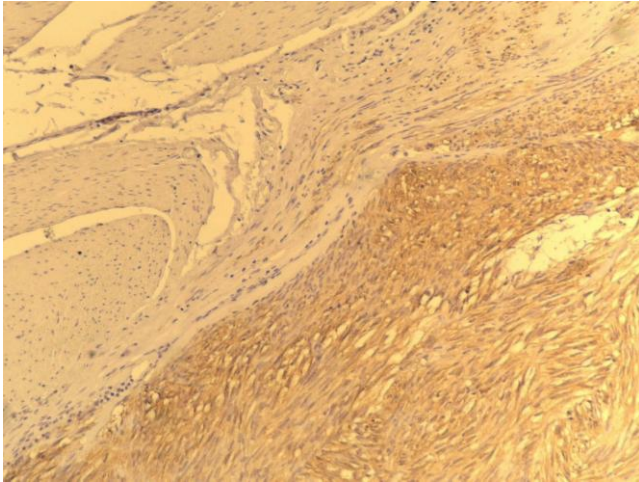


Abb. 7: kit-positiv; 100-fach

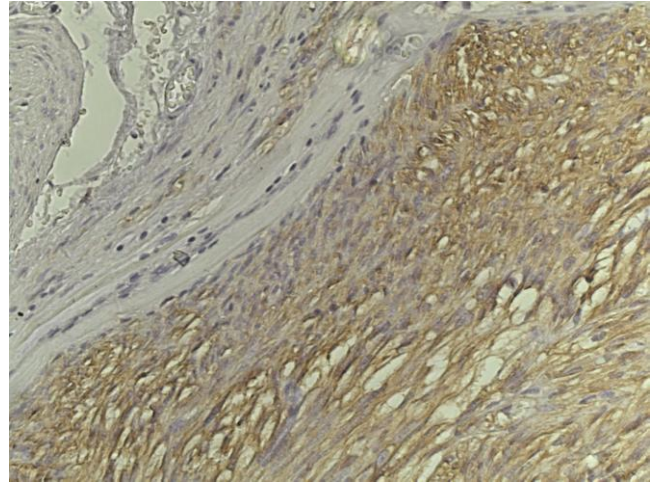


Abb. 8: kit- positiv; 200-fach

4.4 Filialisierungsverhalten

4.4.1 Metastasierungsneigung

Abbildung 9 stellt das Metastasierungsverhalten bei Diagnosestellung dar.

88,9% der GIST unterhielten zu diesem Zeitpunkt keine Metastasierungstendenzen. Die übrigen 6 Tumoren (11,1%) wiesen dann bereits synchrone Metastasen auf. Zu jeweils gleichen Teilen (5,6%) befanden sich die Absiedlungen in Leber und Peritoneum.

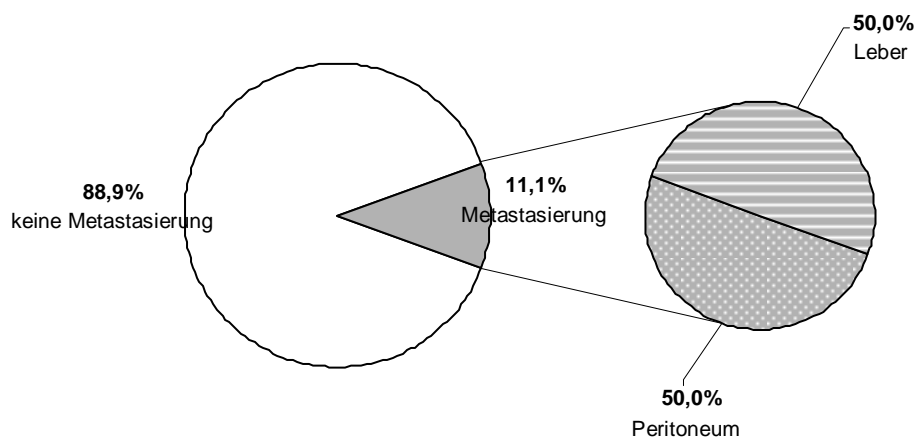


Abb 9: Metastasierung bei Diagnosestellung

Metachrone Absiedlungen in Form von Metastasenrezidiven traten bei 6 Patienten im Verlauf auf. Dabei kam es zu 66,7% im Intervall von einem Jahr und zu jeweils 16,7% im Intervall von 2 bzw. 5 Jahren postoperativ zur Filialisierung. Allen metachron metastasierten Tumoren war eine Resektion in sano (R0) vorausgegangen. Sämtlichst siedelten sich die metachronen Metastasen in der Leber ab.

4.4.2 Rezidivierungsverhalten

Bei 45 Patienten war operativ eine R0-Situation erzielt worden. Unter ihnen entwickelten 8 (17,8%) ein Rezidiv. Die Rezidive imponierten zu 75,0% im Intervall von einem Jahr und zu jeweils 12,5% im Intervall von 2 und 5 Jahren postoperativ. Zum überwiegenden Teil (75,0%) handelte es sich dabei um metachrone Metastasenrezidive der Leber und zu 25,0% um Lokalrezidive mit zum Teil ausgeprägter Peritonealkarzinose (Tabelle 11).

Tabelle 11: Rezidivtopographie

Art des Rezidivs	Häufigkeit n=8	%
Lebermetastasen	6	75,0
Lokalrezidiv	2	25,0

4.5 Nachbeobachtung

Bis zum Stichtag, dem 01.01.2007 lag das mediane Follow up, mit einem Range von 4 bis 155 Monaten, bei 63 Monaten. Dabei wurden 28 Patienten 5 Jahre oder länger nachbeobachtet und 5 Patienten 10 Jahre oder länger.

Zum Stichtag lebten 35 der Patienten (64,8%). Die anderen 19 Patienten (35,2%) verstarben aus den, in Abbildung 10 ersichtlichen, Ursachen. Dabei war das Versterben an Progression bzw. Rezidivierung des GIST mit 52,6% bei 10 Patienten die häufigste Todesursache. Bei 8 Patienten (42,1%) führte das Zweitmalignom zum Tode. Ein Patient (5,3%) verstarb aus kardiopulmonaler Ursache.

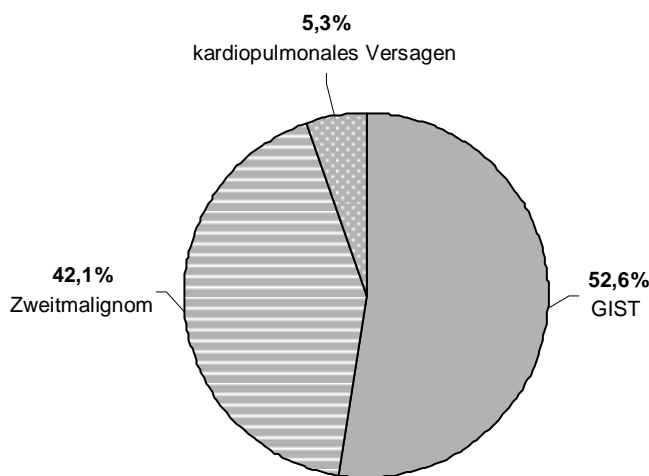


Abb. 10: Todesursachen

4.6 Glivec®-Therapie

Einer Behandlung mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib-Mesylat / Glivec® wurden 8 Patienten (14,8%) unterzogen. Neoadjuvant kam das Medikament in 2 Fällen (25,0%), bei vorläufiger Inoperabilität mit dem Ziel der Herstellung von Operationsfähigkeit, zur Anwendung. Bei 2 Patienten (25,0%) wurde die Therapie supportiv-adjuvant bei ausgedehntem Befund und konsekutiv ausgedehnter Resektion einge-

setzt. Außerdem wurde es bei Rezidivierung in einem Fall (12,5%), metachroner inoperabler Metastasierung in 2 Fällen (25,0%) und bei einem Patienten (12,5%) unter rein palliativer Intention bei Limitierung weiterer chirurgischer Maßnahmen herangezogen.

Mit Fokus auf das Follow up unter Glivec®-Therapie, lebten 6 der 8 Patienten bis zum Stichtag (01.01.2007) unter Behandlung mit dem Tyrosinkinaseinhibitor. Zwei Patienten verstarben bei Progression des metastasierten Tumorgeschehens trotz medikamentöser Therapie.

4.7 Langzeitergebnisse

Um spezifische prognostische Aussagen treffen zu können, ist es notwendig, alle Einflüsse zu betrachten, die auf den Patienten einwirken.

Dementsprechend folgt eine einleitende Beobachtung der Gesamtkohorte von 54 Patienten, die auch das Rezidivierungsverhalten umfasst.

Anschließend wird eine Stratifizierung des Patientengutes entsprechend verschiedener Risikoprofile vorgenommen.

Unter Berücksichtigung dessen erfolgt die stufenweise detaillierte Betrachtung der Langzeitergebnisse und die univariate Evaluation verschiedener möglicher Einflüsse auf das Überleben.

4.7.1 Überlebensbeobachtungen für die Gesamtkohorte

Zunächst wird mit Tabelle 12 eine nochmaliger Überblick über die Charakteristika des Gesamtkollektivs von 54 Patienten gegeben.

Tabelle 12: Charakteristika, Gesamtkohorte (54 Patienten)

Patienten	
männlich: weiblich	28 : 26
Alter: Median (Range)	65 (22-87)
Allgemeinzustand (ECOG)	
ECOG 0, normal	25 (46,3%)
ECOG 1, eingeschränkt	18 (33,3%)
ECOG 3, stark eingeschränkt	11 (20,4%)
Symptome	
keine Symptome	23 (42,6%)
Symptome	31 (57,4%)
Diagnose	
präoperativ, bioptisch gesichert GIST	13 (24,1%)
präoperativ, Tumor unklarer Genese	26 (48,1%)
Zufallsbefund (prä-, intra-, postoperativ)	15 (27,8%)
Tumorlokalisation	
Ösophagus	1 (1,9%)
Gaster	27 (50,0%)
Duodenum	9 (16,7%)
Jejunum / Ileum	12 (22,2%)
Rektum	2 (3,7%)
CUP	3 (5,6%)
R-Klassifikation	
R0	45 (83,3%)
R1	3 (5,6%)
R2	6 (11,1%)
Tumorgröße	
0,1 – 4,9 cm	33 (61,1%)
5 – 9,9 cm	16 (29,6%)
≥10 cm	5 (9,3%)
Mitosen (pro 10 HPF)	(17 fehlende)
0	20 (54,1%)
1	10 (27,0%)
≥2	7 (18,9%)

Fortsetzung Tabelle 12

Immunhistochemie	
<u>CD 117</u>	54 (100,0%)
<u>PDGFRA</u>	(11 fehlende)
negativ	2 (4,7%)
<10 % positiv	2 (4,7%)
<50 % positiv	8 (18,6%)
>50 % positiv	31 (72,1%)
Follow up	
lebt zum Stichtag	35 (64,8%)
Tod am GIST	10 (52,6%)
Tod am Zweitmalignom	8 (42,1%)
Tod aus anderer Ursache	1 (5,3%)

Abbildung 11 stellt das beobachtete und krankheitsspezifische Überleben für das Gesamtpatientenkollektiv dar. Indem der Tod jeder Ursache als Endpunkt betrachtet wurde, lag das beobachtete Überleben für 5 Jahre bei 64,6% und für 10 Jahre bei 57,6%. Indem nur die Todesursache GIST in Betracht kam, beliefen sich die krankheitsspezifischen 5- und 10-Jahresüberlebensrate auf 76,1% und 72,1%.

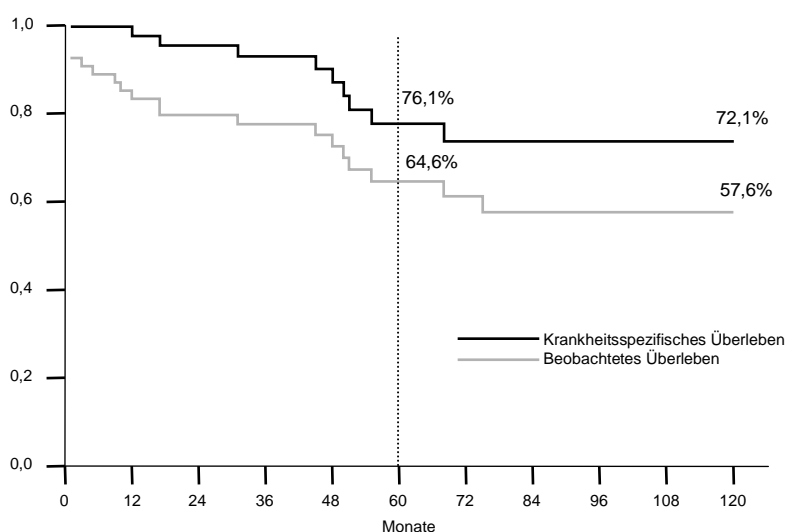


Abb. 11: Beobachtetes und krankheitsspezifisches Überleben der Gesamtkohorte

4.7.2 Rezidivierungstendenzen für die Gesamtkohorte

Bezugnehmend auf alle 45 Patienten der Gesamtkohorte (83,3%), deren postoperatives Ergebnis eine R0-Resektion war, stellt Abbildung 12 die Auftretenswahrscheinlichkeit eines Tumorrezidivs dar. Acht (17,8%) von 45 Patienten bekamen ein Rezidiv im Intervall. Dabei handelte es sich zu 75,0% um metachrone Metastasenrezidive der Leber und zu 25,0% um Lokalrezidive. Es erschloss sich eine 5- und 10-Jahres-Rezidivierungsrate von 21,8%.

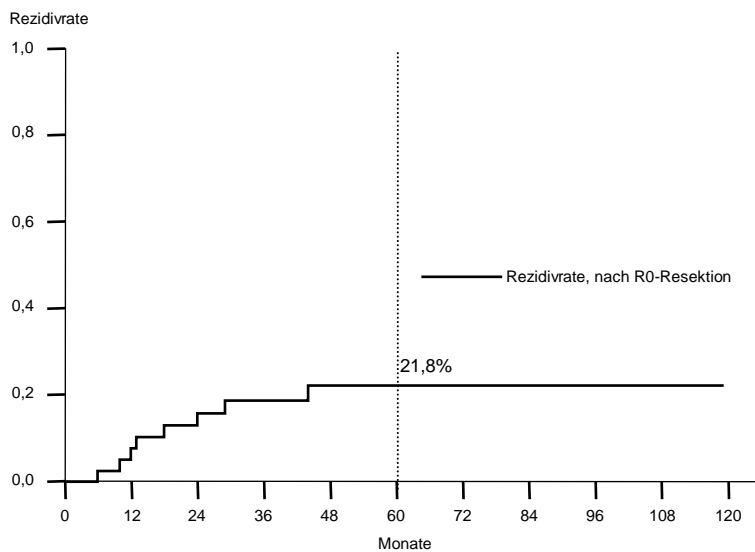


Abb. 12: Rezidivrate der 45 R0-resezierten Patienten

Einfluss des Geschlechts auf die Rezidiventwicklung

Die Wahrscheinlichkeit, an einem Rezidiv zu erkranken, war bei Patienten weiblichen Geschlechts geringfügig höher als bei Patienten männlichen Geschlechts. Während die 5- und 10-Jahres-Tumorrückfallwahrscheinlichkeit 26,0% für Frauen betrug, lag sie nur bei 17,0% für Männer (Abbildung 13). Es besteht jedoch keine Signifikanz ($p=0,490$).

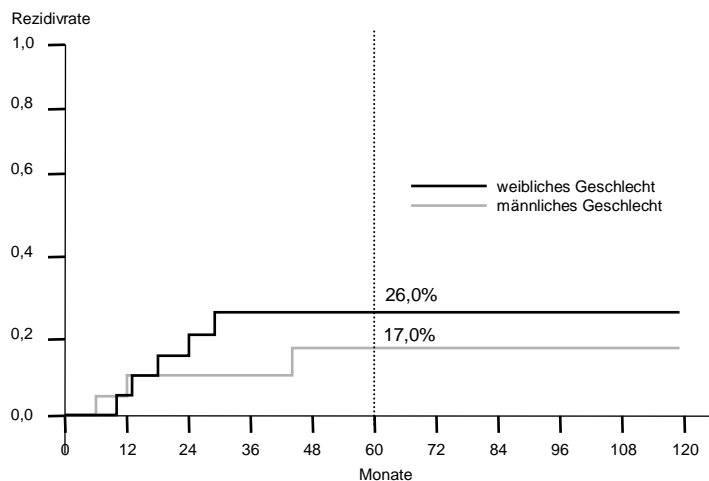


Abb. 13: Rezidivrate entsprechend Geschlecht

4.7.3 Überlebensbeobachtungen entsprechend Risikoprofilen

Für die Patienten dieses Kollektivs war das Risiko, von einer zusätzlichen malignen Erkrankung neben dem GIST betroffen zu sein, von maßgeblicher Bedeutung.

Dies traf für 14 Patienten zu.

Die Zweitmalignome wurden entsprechend ihrer Dignität und des Zeitpunktes ihres Auftretens eingeschätzt. Besonders hohen Stellenwert hatte dabei das synchrone Auftreten mit dem GIST und die Limitierung der Lebenszeit.

Dementsprechend mussten folgende 8 Zweitmalignome als prognostisch relevant angesehen werden.

3 Ösophaguskarzinome

2 Magenkarzinome

1 Mammakarzinom

1 Kolorektales Karzinom

1 Nierenzellkarzinom

In der Gegenüberstellung von 8 Patienten mit prognostisch relevantem Zweitmalignom und den anderen 46 Patienten, wie in folgender Abbildung 14, offenbarte sich ein signifikanter ($p < 0,001$) Überlebensvorteil für die letzteren. Für sie lag das

5-Jahres-Überleben bei 73,4% und das 10-Jahres-Überleben bei 69,4%. Dahingegen lag bereits das 5-Jahres-Überleben für die prognostisch relevanten 8 Zweitmalignompatienten bei 13,0% und das 10-Jahres-Überleben bei 0,0%.

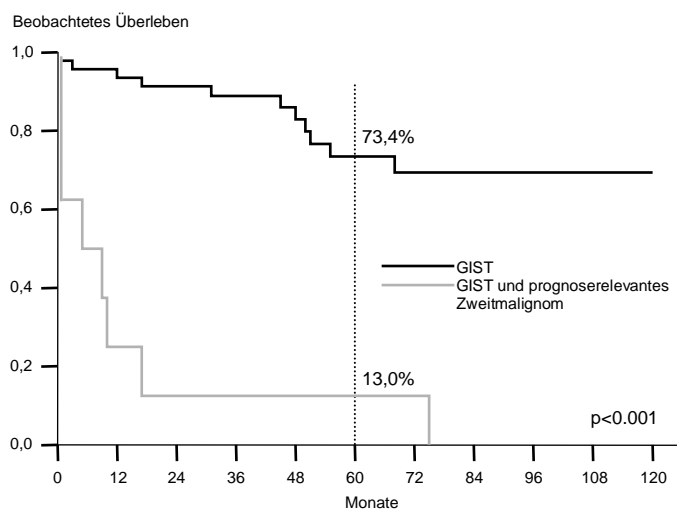


Abb. 14: Beobachtetes Überleben für Patienten mit GIST ohne / mit prognoserelevantem Zweitmalignom

Obigen Ergebnissen Rechnung tragend, werden die folgenden prognostischen Untersuchungen auf jene 46 Patienten bezogen, deren Prognose nicht durch ein synchrones malignes Geschehen selbstlimitierend war.

4.7.3.1 Überlebensbeobachtungen für Patienten ohne prognoserelevante Zweitmalignome

Es folgt mit Tabelle 13 eine Übersicht der signifikanzgewichteten krankheits-spezifischen 5- und 10-Jahres-Überlebensraten entsprechend bestimmter Charakteristika für die 46 Patienten ohne prognoserelevantes Zweitmalignom.

Tabelle 13: Krankheitsspezifische 5- und 10-Jahres-Überlebensraten für 46 Patienten

	n	5-JÜR	10-JÜR	p
Geschlecht				
männlich	21	70,8%	70,8%	0,983
weiblich	25	80,2%	72,1%	
Alter				
< 65 Jahre	26	79,4%	72,2%	0.519
≥ 65 Jahre	20	69,1%	69,1%	
Allgemeinzustand (ECOG)				
ECOG 0, normal	22	77,4%	68,8%	0.696
ECOG 1, eingeschränkt	14	82,5%	82,5%	
ECOG 3, stark eingeschränkt	10	60,0%	60,0%	
Symptome	(3 fehlende)			
keine Symptome	13	91,7%	78,6%	0.546
Symptome	30	71,8%	71,8%	

Fortsetzung Tabelle 13

Tumorlokalisation	(6 fehlende)			
Magen	22	81,6%	81,6%	0.674
Duodenum	9	75,0%	75,0%	
Jejunum / Ileum	9	66,7%	66,7%	
Tumorgroße				
0.1 – 4.9 cm	26	86,0%	86,0%	0.049
5 – 9.9 cm	15	70,0%	70,0%	
>/=10 cm	5	33,3%	0,0%	
R-Klassifikation				
R0	38	85,7%	80,9%	0,0000818
R1/R2	8	20,8%	*	
Mikromorphologie	(4 fehlende)			
spindelzellig	36	77,8%	77,8%	0.038
epitheloidzellig	3	100,0%	100,0%	
pleomorph	3	50,0%	0,0%	
Mitosen (pro 10HPF)	(13 fehlende)			
0 / 10 HPF	17	87,1%	87,1%	0.00016
1 / 10 HPF	10	100,0%	100,0%	
≥ 2 / 10 HPF	6	0,0%	0,0%	
Nekrosen	(9 fehlende)			
ja	10	63,5%	47,6%	0.017
nein	27	90,2%	90,2%	

Wie bereits aus der tabellarischen Zusammenfassung hervorgeht, stellt sich die R-Klassifikation als höchst signifikanter Einflussfaktor heraus. Dies wird graphisch in Abbildung 15 nochmals verdeutlicht dargestellt.

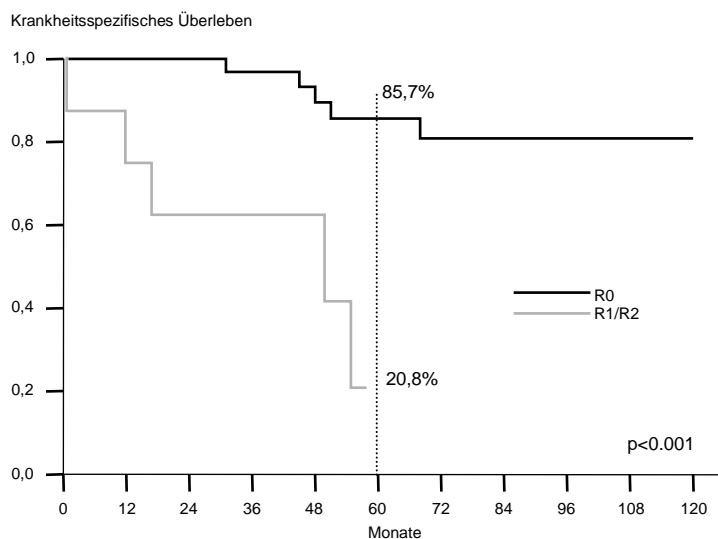


Abb. 15: Krankheitsspezifisches Überleben entsprechend Resektionsausmaß

Bei der Differenzierung der 46 Patienten hinsichtlich der R-Klassifikation als Ausdruck ihres postoperativen Resektionsergebnisses, lag in 38 Fällen eine R0-Resektion vor, in 2 Fällen eine R1-Resektion und in 6 Fällen eine R2-Resektion.

R1- und R2 Resektion werden auswertend zusammengefasst und der R0-Resektion gegenübergestellt (Abbildung 15).

Signifikant ($p=0,0000818$) zeigen sich Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Während die Patienten mit R0-Resektion des GIST eine 5-Jahres-Überlebensrate von 85,7% aufwiesen und eine 10-Jahres-Überlebensrate von 80,9%, lag die 5-Jahres-Überlebensrate für die nicht R0-Resezierten bei 20,8%, wobei kein Patient aus der nichtkurativen Gruppe 10 Jahre nachbeobachtet werden konnte (*).

Diesen erheblichen Gegensatz berücksichtigend, werden die folgenden prognostischen Überlegungen für die 38 R0-Resezierten unter den 46 Patienten ohne prognoserelevantes Zweitmalignom angestellt.

4.7.3.2 Überlebensbeobachtungen für R0-resezierte Patienten ohne prognose-relevante Zweitmalignome

Einleitend werden mit Tabelle 14 die signifikanzgewichteten krankheitsspezifischen 5- und 10-Jahres-Überlebensraten für die 38 R0-resezierten Patienten ohne prognoserelevante Zweitmalignome in Relation zu bestimmten Charakteristika dargestellt.

Tabelle 14: Krankheitsspezifische 5- und 10-Jahres-Überlebensraten für 38 R0-resezierte Patienten

	n	5-JÜR	10-JÜR	p
Geschlecht				
männlich	18	85,6%	85,6%	0.627
weiblich	20	85,9%	77,3%	
Alter				
< 65 Jahre	24	83,5%	75,9%	0.435
≥ 65 Jahre	14	88,9%	88,9%	
Allgemeinzustand (ECOG)				
ECOG 0, normal	19	86,2%	76,6%	0.801
ECOG 1, eingeschränkt	12	88,9%	88,9%	
ECOG 3, stark eingeschränkt	7	80,0%	80,0%	
Symptome	(2 fehlende)			
keine Symptome	12	90,9%	77,9%	0.513
Symptome	24	88,2%	88,2%	
Tumorlokalisation	(3 fehlende ; CUP)			
Magen	21	81,6%	81,6%	0.703
Duodenum	7	83,3%	83,3%	
Jejunum / Ileum	7	100,0%	100,0%	

Fortsetzung Tabelle 14

Tumorgroße				
0.1 – 4.9 cm	25	89,5%	89,5%	0.017
5 – 9.9 cm	9	87,5%	87,5%	
>=10 cm	4	50,0%	0,0%	
Mikromorphologie	(1 fehlende)			
spindelzellig	31	86,3%	86,3%	<0.001
epitheloidzellig	3	100,0%	100,0%	
pleomorph	3	50,0%	0,0%	
Mitosen (pro 10HPF)	(9 fehlende)			
0 / 10 HPF	16	92,9%	92,9%	<0.001
1 / 10 HPF	10	100,0%	100,0%	
≥ 2 / 10 HPF	3	0,0%	0,0%	
Nekrosen	(5 fehlende)			
ja	8	66,7%	50,0%	0.016
nein	25	95,5%	95,5%	

Wie aus Tabelle 14 hervorgeht, ergeben sich für die 38 R0-resezierten Patienten ohne prognoserelevante Zweitmalignome deutliche Überlebensunterschiede in Abhängigkeit von der Ausprägung bestimmter Parameter.

Entsprechend ihrer Wichtung werden sie im folgenden detaillierter vorgestellt, wobei dabei eine Unterscheidung in nicht signifikante Einflussfaktoren und signifikante Faktoren vorgenommen wird.

Nicht signifikante Einflussfaktoren

Geschlecht

Nicht signifikant ($p=0,627$) ergibt sich ein Unterschied im Überleben zwischen den 20 weiblichen und 18 männlichen Patienten. Während beide Geschlechter ähnlich hohe 5-Jahres-Überlebensraten aufwiesen (85,9% beim weiblichen Geschlecht versus 85,6% beim männlichen Geschlecht), war das 10-Jahres-Überleben der Männer mit 85,6% deutlich höher als das der Frauen mit 77,3%.

Alter

Die Gruppe der 24 unter 65-Jährigen wies 5- und 10-Jahres-Überlebensraten von 83,5% und 75,9% auf, wohingegen sie in der Gruppe von 14 über 65-Jährigen bei jeweils 88,9% lagen ($p=0,435$).

Allgemeinzustand

Neunzehn Patienten mit normalem Allgemeinzustand (ECOG 0) hatten 5- und 10-Jahres-Überlebensraten von 86,2% und 76,6%. Bei eingeschränktem (ECOG 1, 12 Patienten) bzw. stark eingeschränktem (ECOG 3, 7 Patienten) Allgemeinzustand la-

gen die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten bei jeweils 88,9% bzw. jeweils 80,0% ($p=0,801$).

Symptome

Bei 2 fehlenden Angaben von 38 war in der Gruppe der 12 symptomlosen Patienten das 5-Jahres-Überleben bei 90,9% und das 10-Jahres-Überleben bei 77,9%. Vierundzwanzig Patienten, die Symptome verspürten, wiesen 5- und 10-Jahres-Überlebensraten von jeweils 88,2% auf ($p=0,513$).

Tumorlokalisation

In 3 Fällen war die Lokalisation des GIST nicht auszumachen, es handelte sich um CUP. Befand sich wie bei 21 Patienten der Tumor im Magen, lagen 5- und 10-Jahres-Überlebensrate bei jeweils 81,6%. Bei Ansiedlung des GIST im Duodenum lagen sie bei jeweils 83,3%. War der Tumor in Jejunum bzw. Ileum gelegen, beliefen sich 5- und 10-Jahres-Überleben auf 100,0% ($p=0,703$).

Signifikante Prognosefaktoren

Tumorgröße

Abbildung 16 stellt einen signifikanten Überlebensvorteil ($p=0,017$) für die 25 Patienten heraus, deren Tumordurchmesser zwischen 0,1 und 4,9 cm lag – das 5-Jahres-Überleben betrug für sie 89,5% (10-JÜR= dito). Für 9 Patienten mit größeren Durchmessern zwischen 5 und 9,9 cm ergaben sich 5-Jahres-Überlebensraten von 87,5% (10-JÜR= dito), wohingegen bei 4 Patienten mit Durchmessern größer / gleich 10 cm bereits die 5-Jahres-Überlebensrate kleiner als 50,0% war und das 10-Jahres-Überleben 0,0%.

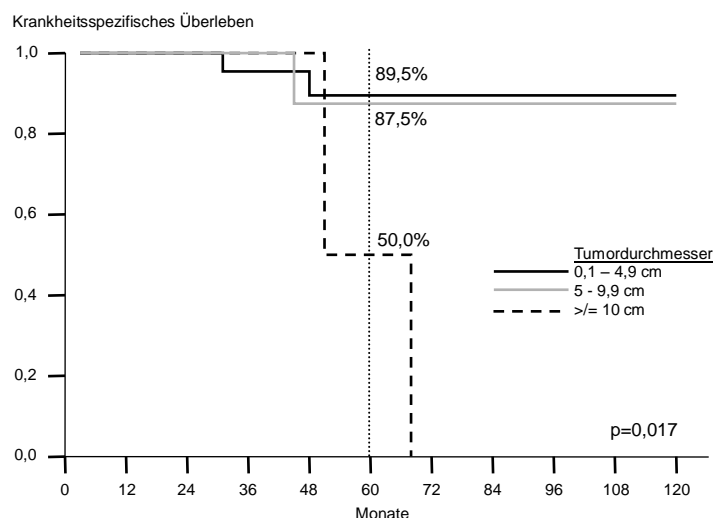


Abb. 16: Krankheitsspezifisches Überleben entsprechend Tumordurchmesser

Mikromorphologie

In Abbildung 17 werden 37 der 38 Patienten verglichen – in einem Fall fehlt die histologische Referenz. 31 Patienten wiesen Tumoren mit spindelzelliger Morphe auf, jeweils 3 Patienten Tumoren mit epitheloidzelligem bzw. pleomorphem Zellmuster. Trotz geringer Fallzahlen für epitheloidzellige und pleomorphe Tumoren bestand ein signifikanter Einfluss der Tumorzellkonfiguration auf die Überlebenswahrscheinlichkeit ($p < 0,001$). Epitheloidzellige Tumoren zeigten die höchsten 5- und 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten mit 100,0%, für spindelzellige Tumoren lagen sie bei jeweils 86,3%. Mit bereits einer 5-Jahres-Überlebensrate von 50,0%, war das 10-Jahres-Überleben für pleomorphe Tumoren 0,0%.

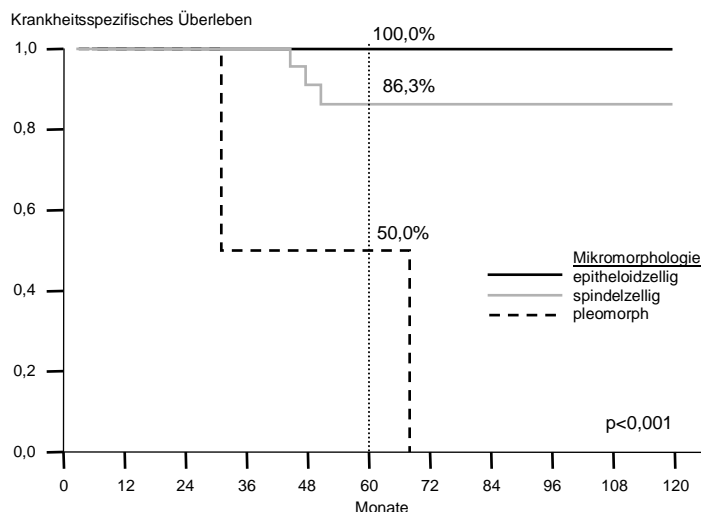


Abb. 17: Krankheitsspezifisches Überleben entsprechend Mikromorphologie

Mitosefiguren

Eine quantitative Aussage zum Mitosenverhältnis auf 10 Gesichtsfeldern / HPF kann bei 29 von 38 Patienten gemacht werden. Keine Mitosen pro 10 HPF fanden sich bei 16 der GIST, daraus resultiert für die Patienten ein 5- und 10-Jahres-Überleben von jeweils 92,9%. Beim Vorhandensein von 1 Mitose auf 10 Gesichtsfeldern resultierte für die 10 Patienten ein 5-Jahres-Überleben von 100,0% (10-JÜR=dito). Wurden 2 bzw. mehr Mitosen auf 10 Gesichtsfeldern gefunden wie in 3 Fällen, resultierten 5- und 10-Jahres-Überlebensraten von 0,0%. Dieser Unterschied stellt sich signifikant dar ($p < 0,001$) wie Abbildung 18 zu entnehmen ist.

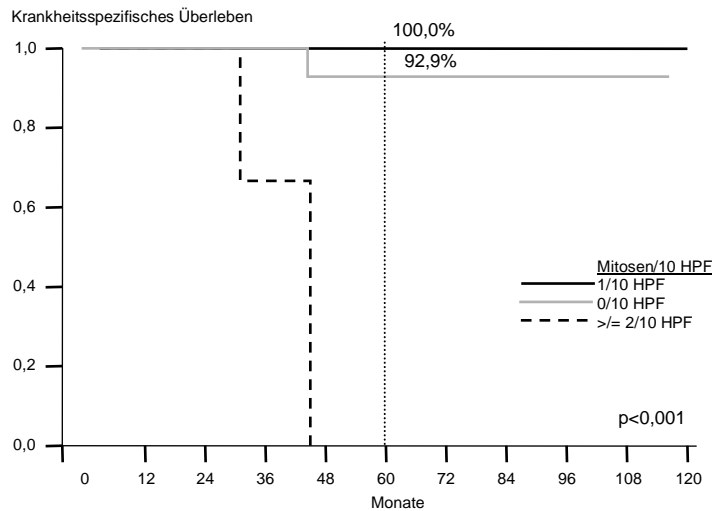


Abb. 18: Krankheitsspezifisches Überleben entsprechend Mitosefiguren

Nekrosen

Einen Vergleich von 8 Tumoren, die Nekrosen aufwiesen und jenen 25 ohne Nekrosen nimmt Abbildung 19 an 33 Patienten vor. In 5 Fällen war keine Aussage aufzufinden. Signifikant ($p=0,016$) kristallisiert sich ein Überlebensvorteil für Patienten heraus, deren Tumoren nicht nekrosendurchsetzt waren. Ihre 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 95,5% (10-JÜR=dito). Bei nekrotisierten Tumoren belief sich das 5-Jahres-Überleben auf 66,7%; die 10-Jahres-Überlebenwahrscheinlichkeit der Patienten auf 50,0%.

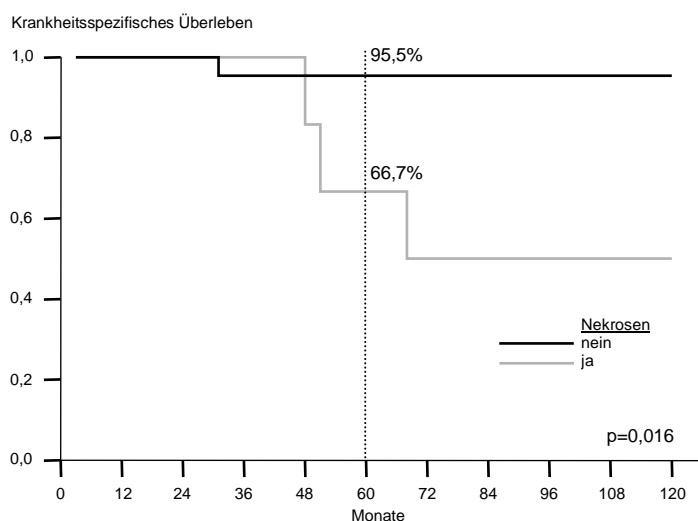


Abb. 19: Krankheitsspezifisches Überleben entsprechend Nekrotisierung

5. Diskussion

Auf den Gastrointestinalen Stromatumor fokussiert sich ein ebenso großes wie diverses wissenschaftliches Interesse.

Dies gründet sich zum einen auf die noch nicht lange zurückliegende eindeutige Selektion und Definition dieser Tumoren als eigenständige Entität. Damit verbunden sind stetig wachsende Inzidenzschätzungen, wobei aktuell eine Neuerkrankungsrate von 15-20 Fällen / 1000000 anzunehmen ist (Fletcher et al. 2002, Nilsson et al. 2005). Inwieweit es sich dabei um einen tatsächlichen Inzidenzanstieg oder lediglich um eine Folge eindeutigerer Klassifizierung und Nachweisbarkeit dieser Tumoren handelt, bleibt fraglich (Raut et al. 2007). Zum anderen drängen fortschrittliche Erkenntnisse zur Tumorbilogie und Molekulargenetik Gastrointestinaler Stromatumoren zu rascher Kenntnisnahme und Integrierung in klinische Algorithmen. So erweisen sich 10-30% aller GIST (Bucher et al. 2004) als maligne oder stellen zu 20-44% high risk Tumoren dar (Miettinen und Lasota 2001). Bemerkenswert ist zudem, dass mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib-Mesylat / Glivec® erstmals ein Medikament zur Behandlung dieser Tumoren zur Verfügung steht, mit dem sowohl adjuvant, neoadjuvant als auch palliativ hohe Ansprechraten erzielt werden können (Blanke et al. 2008, Verweij et al. 2004).

Dennoch ist die Festlegung des diagnostischen und klinischen Managements für Gastrointestinale Stromatumoren weiterhin schwierig und bedarf der Vereinheitlichung.

Noch immer gibt es wenige große deskriptive Studien und Langzeitbeobachtungen liegen kaum vor. Die meisten publizierten Arbeiten beschreiben Patientenkollektive zwischen 30 und 250 Patienten; in Ausnahmefällen größere Kohorten unter Zusammenfassung internationaler Fallsammlungen. Mediane Follow up Intervalle zwischen 23 und 60 Monaten werden durchschnittlich nachbeobachtet (An et al. 2007, Aparicio et al. 2004, Bucher et al. 2006, DeMatteo et al. 2000, Fujimoto et al. 2003, Gupta et al. 2006, Kovac et al. 2002, Mochizuki et al. 2004, Otani et al. 2006, Ozguc et al. 2005, Pierie et al. 2001, Rudolph et al. 2002, Schneider-Stock et al. 2003, Tryggvason et al. 2007, Weber et al. 2007). Es gilt jedoch, die Vergleichbarkeit der einzelnen Studien dahingehend genau zu prüfen, ob eine exakte Isolierung des GIST entsprechend seiner Definition vorgenommen wurde. So fehlt bisweilen der immunhistoche-

mische Nachweis der CD 117 Expression (Kovac et al. 2002) oder Tumoren mit CD117 und / oder CD 34 Expression werden als GIST deklariert (Mochizuki et al. 2004). Mitunter existieren auch Vergleiche großer Patientenkollektive, die nur Subpopulationen tatsächlicher Gastrointestinaler Stromatumoren enthalten (Rudolph et al. 2002).

Die klinische Relevanz der vorliegenden Arbeit besteht darin, dass sie ein homogenes Patientenkollektiv von 54 Patienten mit Gastrointestinalen Stromatumoren, die zwischen 1993 und 2005 in der Klinik für Allgemeine und Viszerale Chirurgie der Friedrich-Schiller-Universität Jena behandelt wurden, systematisch retrospektiv untersucht hat.

Alle Tumoren wurden histologisch und immunhistochemisch als GIST gesichert.

Alle Patienten wurden mit einem langen medianen Follow up von 63 Monaten (Range 4-155 Monate) kontrolliert nachbeobachtet.

Alle Patientendaten wurden exakt erfasst und in Komplexen analysiert.

Es schließt sich die aspektorientierte Diskussion der Ergebnisse an.

5.1 Patientencharakteristika und prädispositionierende Faktoren

Mit einem Altersmedian von 65 Jahren (Range 22-87 Jahre) lag das Patientenkollektiv im repräsentativen Literaturvergleich, der den GIST als eine Erkrankung der 5. und 6. Lebensdekade deklariert (Bucher et al. 2004). Betrachtet man jedoch den Range, wird bestätigt, dass diese Tumoren grundsätzlich in jedem Alter vorkommen können (Mechtersheimer et al. 2003). Das Patientenalter erwies sich nicht als signifikanter Prognosefaktor.

Größtenteils wird davon ausgegangen, dass GIST beide Geschlechter gleichhäufig betreffen (Buchner-Steudel und Fleig 2004). Es zeigte sich jedoch bei unseren Patienten eine leichte männliche Prädominanz (51,9%) gegenüber dem weiblichen Geschlecht (48,1%), was auch von anderen Autoren schon vermutet wurde (DeMatteo et al. 2000, Gold und Dematteo 2006). Die Geschlechterverteilung zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Prognose.

Gehäuft treten GIST im Rahmen eines Morbus Recklinghausen / Neurofibromatose Typ I auf. Bis zu 7% aller Erkrankten entwickeln im Verlauf diese Tumoren (Corless et al. 2004, Raut et al. 2007). Auch in unserer diesbezüglich vergleichsweise kleinen

Kohorte wiesen 2 Patienten (3,7%) einen Morbus Recklinghausen / Neurofibromatose Typ I in der Anamnese auf.

Als ein wesentliches Ergebnis dieser Arbeit ist eine Assoziationsfrequenz von 25,9% der GIST mit Zweitmalignomen hervorzuheben. In einer großen Metaanalyse von Agaimy et al. werden beobachtete Zweitmalignomfrequenzen zwischen 4,5 und 33% (Median 13%) und eine totale Zweitmalignomfrequenz von 9,3% in der Literatur berichtet. Unter Hinzuziehung und Reevaluierung eigener GIST-Fälle und Daten des AFIP (Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC) lag die beobachtete Zweitmalignomfrequenz in dieser Serie bei 9,2% bzw. 15,4% für Patienten mit vollständigem Follow up. Als typische vergesellschaftete Karzinome wurden gastrointestinale Karzinome (47%), Lymphome / Leukämien (7%), Prostatakarzinome (9%), Brustkrebs (7%), Nierenkarzinome (6%), Lungenkrebs (5%), weibliche genitale Neoplasien (5%) und Karzinoidtumoren (3%) beschrieben (Agaimy et al. 2006). Unsere Assoziationsquote liegt mit 25,9% im oberen Bereich der, in der Literatur berichteten Zahlen. Möglicherweise ist die Begründung dafür im langen Follow up von bis zu 12 Jahren zu suchen. In Analogie zur oben genannten Serie zeigten sich auch bei den 14 Zweitmalignomen dieser Studie typische Vergesellschaftungen. So waren 50,0% unserer GIST mit gastrointestinalen Karzinomen assoziiert; 7,1% mit Chronisch Myeloischer Leukämie; 7,1% mit Prostatakarzinom; 7,1% mit Brustkrebs; 7,1% mit Nierenkarzinom und in den restlichen Fällen mit Harnblasenkarzinom, Gehirntumor oder Malignem Melanom. Inwieweit der prozentuale Anteil Gastrointestinaler Stromatumoren in Verbindung mit anderen Malignomen eventuell noch höher liegt, wird zukünftig zu evaluieren sein. Doch auch schon jetzt sollte die Primärdiagnose eines GIST oder oben genannter Karzinome immer auch das Pendant in Erwägung ziehen lassen.

5.2 Tumorbilogie und Tumorverhalten

Symptomatisch waren 57,4% der von uns untersuchten GIST, wohingegen 42,6% der Tumoren keine klinische Symptomatik aufwiesen. Dies stimmt mit der, in der Literatur verbreiteten, Annahme überein, dass in 20-80% der Fälle GIST asymptomatisch bleiben können (Bucher et al. 2006, Mochizuki et al. 2004, Otani et al. 2006). Verbunden damit ist eine hohe Zufallsdiagnosequote, worauf später eingegangen wird. Beim Vorhandensein von Symptomen, traten in unserem Patientengut, wie auch in

anderen Arbeiten, am häufigsten Schmerzen (41,9%) und gastrointestinale Blutungen mit /oder Anämien (35,5%) auf (Aparicio et al. 2004, Bucher et al. 2006, Mochizuki et al. 2004, Otani et al. 2006, Tryggvason et al. 2007). In den restlichen Fällen wurden zumeist unspezifische Symptome wie intestinale Passagestörungen und ähnliches festgestellt. Die Symptomatik ließ keine signifikante und tendenzielle Ableitung zu.

Entsprechend gängiger Angaben siedelten sich die GIST dieser Serie zumeist im Magen (50,0%) an. Ihr Vorkommen im Dünndarm (38,9%) war geringfügig häufiger als in der Literatur angegeben. In Rektum (3,7%) und Ösophagus (1,9%) waren die wenigsten Tumoren lokalisiert (Buchner-Steudel und Fleig 2004, Miettinen und Lasota 2001). CUP (cancer of unknown primary), die bei uns zu 5,6% vorkamen, finden in der Literatur kaum Erwähnung. Möglicherweise werden sie zumeist bei Nichtauffindung des Primums als primär metastasierte Erkrankung, extragastrointestinaler Stromatumor (EGIST) oder ähnliches deklariert

Die Tumoren wiesen Größen zwischen 1 und 15 cm im größten Durchmesser auf. Dies liegt im Bereich der, in der Literatur angegebenen, Maße. Es werden durchschnittliche Tumorgrößen zwischen 2 und 30 cm gemessen (An et al. 2007, Corless et al. 2004). Die Gruppierung der Tumorgrößen ergab einen signifikanten ($p=0,017$) Einfluss auf die Langzeitentwicklung, was später weiter ausgeführt wird.

Besonders hervorzuheben sind zwei pathohistologische Merkmale der GIST unserer Kohorte:

Zum einen wiesen die Tumoren oftmals makromorphologische Besonderheiten auf. Besonders häufig war das Vorhandensein von Nekrosen (22,2%). In der Literatur beobachtet man annähernd häufig, zum Teil sogar häufiger derartige makroskopische Phänomene. Bei 26-31% der Tumoren sind Nekrosen zu finden (Bucher et al. 2006, Fujimoto et al. 2003, Weber et al. 2007). Wie sich anhand unserer Analysen ergab und wie auch von anderen Autoren vermutet, ist das Vorhandensein von Nekrosen signifikant ($p=0,0169$) pathognomonisch für die Prognose, was später noch genauer evaluiert werden wird.

Zum anderen bargen die verschiedenen mikromorphologischen Typen eine signifikante Prognoserelevanz ($p<0,001$), worauf im Verlauf noch näher eingegangen wird. Zumeist waren die Tumoren spindelig konfiguriert (88,0%); in den übrigen Fällen zu jeweils 6,0% epitheloidzellig oder pleomorph. Diese prozentuale Verteilung ist

charakteristisch für den GIST. Zwischen 70 und 92% der Tumoren sind spindelzelliger Konfiguration; am zweithäufigsten ist der epitheloide Zelltyp mit bis zu 20% und am seltensten der pleomorphe Typ (Bucher et al. 2004, Corless et al. 2004, Fujimoto et al. 2003).

Die Annahme, dass sich zum Zeitpunkt der Primärdiagnose bei etwa 50% der Patienten mit GIST bereits Metastasen abgesiedelt haben, gilt es, zu verlassen (Buchner-Steudel und Fleig 2004, DeMatteo et al. 2000, Eisenberg und Judson 2004). Im eigenen Patientengut war bei 11,1% der Patienten zum Diagnosezeitpunkt eine synchrone Filialisierung zu verzeichnen. Dies wird zunehmend auch von anderen Autoren unterstützt. So geht eine Metaanalyse von Bucher et al. aus, dass 10% der GIST bereits metastasiert diagnostiziert werden (Bucher et al. 2004) und eine Arbeit von Weber et al. berichtet von 19,3% synchron metastasierten Tumoren bei der Erstdiagnose (Weber et al. 2007) .

Von 45 R0-resezierten Patienten entwickelten 8 Patienten (17,8%) ein Rezidiv im Intervall. Dies entsprach einer 5- und 10-Jahres-Rezidivrate von 21,8%. Die Rezidive traten hauptsächlich inform von Metastasen (75,0%) und lokal (25,0%) auf. Verglichen mit der Literatur, ist ein Rezidivanteil von 17,8% der R0-Resezierten wesentlich niedriger als in anderen Arbeiten. Eine Studie von An et al. berichtet von 35,5% Rezidiven nach R0-Resektion (An et al. 2007) , De Matteo et al. fanden 40% (DeMatteo et al. 2000). Metaanalysen gehen sogar von Rezidivwahrscheinlichkeiten zwischen 50 und 80% aus (Bucher et al. 2004, Fletcher et al. 2002). Diese Unterschiede lassen sich auf verschiedene Arten interpretieren. Möglicherweise war ein größerer Anteil der GIST in anderen Untersuchungen biologisch aggressiver. Unterschiedliche Definitionen für die R0-Resektion sind eine andere Erklärung. Darauf wird in einem späteren Abschnitt nochmals gesondert eingegangen.

5.3 Diagnostik

Es ist hervorzuheben, dass die, bioptisch gesicherte, definitive Diagnose GIST nur in 24,1% der Fälle präoperativ bekannt war. Die übrigen Tumoren waren zwar zu 48,1% präoperativ diagnostiziert worden, ihre Genese blieb jedoch zunächst unbekannt. Für die verbleibenden Patienten ergab sich daraus eine Zufallsdiagnoserate von 27,8%. Die Gründe dafür sind verschiedener Herkunft. Zum einen sind sie in der präoperativen Diagnostik zu suchen. Die Feinnadel-, bzw. Exzisionsbiopsie ist sehr kritisch zu beurteilen. Oftmals reicht die Menge an biopsiertem Material für eine suffiziente

Pathohistologie nicht aus. Auch führt die Biopsie selten zu einer Änderung der geplanten chirurgischen bzw. interdisziplinären Therapie. Schließlich gilt es, das mögliche Risiko einer Tumorruptur oder Tumorzellverschleppung infolge der Biopsie unbedingt zu beachten (Gold und Dematteo 2006, Raut et al. 2007). Dem folgend wird die Biopsie an der Friedrich-Schiller-Universitätsklinik nur zurückhaltend angewendet und empfohlen. Sie kann nicht als Standardinstrument der präoperativen Diagnostik betrachtet werden. Da jedoch erst die umfangreiche histologische und immunhistochemische Untersuchung die Diagnose GIST verifizieren kann, musste die Genese vieler Tumoren zunächst unklar bleiben. Zum anderen traten innerhalb des Patientengutes sehr häufig asymptomatische Verläufe der Tumorerkrankung (42,6%) auf und vielfach eine Vergesellschaftung des GIST mit Zweitmalignomen (25,9%). Diese Tatsachen sind als maßgeblich für die hohe Zufallsdiagnoserate (27,8%) zu betrachten. Auch die Literatur geht davon aus, dass man zwischen 20 und 55% der GIST inzidentiell entdeckt, wobei sie meist im Rahmen diagnostischer oder therapeutischer Maßnahmen anderer Erkrankungen offenkundig werden (Agaimy et al. 2006, Bucher et al. 2006, Bucher et al. 2004, Mochizuki et al. 2004, Reichardt et al. 2004).

Zur Vervollständigung der histopathologischen Diagnose GIST und zur Einschätzung der Dignität dieser Tumoren ist die Immunhistochemie unerlässlich.

Wenngleich das Spektrum der möglichen immunhistochemischen Markierungen für GIST sehr groß ist, sind besonders der Status von CD 117 und PDGFRA in ihrer Sensitivität bei diesen Tumoren von großem diagnostischen und therapeutischen Interesse. In dieser Arbeit zeigten alle 54 Tumoren eine eindeutige Positivität für CD 117 (100,0%), was sie per definitionem als GIST ausweist. Zudem konnten 43 der Tumoren semiquantitativ auf ihre PDGFRA-Expression untersucht werden. Zu 72,1% waren über 50% der damit markierten Zellen positiv. Bestimmte Konditionen und Konstellationen werden dabei jedoch nicht erfasst. Der immunhistochemische Status gibt keine Auskunft über den Mutationsstatus. Dieser kann allerdings von entscheidender Bedeutung sein, wenn man folgendes bedenkt. Auch bei CD 117-negativen Tumoren können aktivierende Mutationen des KIT- oder PDGFRA-Gens vorliegen. Mit deren Nachweis wäre dann auch bei CD 117-negativen Tumoren die Diagnose GIST verifiziert und dies nicht nur anhand klinischer, anatomischer und morphologischer Übereinstimmung. Damit verbindet sich eine weitere wichtige Option. Der KIT- bzw. PDGFRA-Mutationsstatus hat einen nachgewiesenen Einfluss auf das Ansprechen auf oder die Resistenz gegen Tyrosinkinaseinhibitoren wie Imatinib.

Wir leiten folgende Empfehlungen daraus ab. Der Expressionsstatus von CD 117 gilt weiterhin als unerlässlich in der Diagnose des GIST. Der PDGFRA-Expressionsstatus kann als Ergänzung sinnvoll sein, muss jedoch unter Berücksichtigung CD 117-negativer Tumoren weiter spezifiziert werden. Zukünftig sollte die Genotypisierung und Mutationsanalyse des KIT- und / oder PDGFRA-Gens als ein wichtiges diagnostisches und therapeutisches Instrument in die klinische Routine integriert werden, was derzeit nur unter experimentellen Bedingungen stattfindet (Corless et al. 2004, Gold und Dematteo 2006, Raut et al. 2007).

Neben der Tumorgröße hat der Mitosenindex für die Risikoeinschätzung eine zentrale Bedeutung.

Mithilfe einer Nachbefundung konnte für 68,5% der Tumoren dieser Studie das Mitosenverhältnis für 10 Gesichtsfelder (HPF) angegeben werden und daraus ein signifikanter Zusammenhang zur Langzeitprognose abgeleitet werden. Dies wird in der Folge noch genauer dargestellt. Zunächst soll die Wertigkeit dieses pathohistologischen Kriteriums näher betrachtet werden. Die Angabe des Mitosenverhältnisses entbehrt oftmals der allgemeinen Vergleichbarkeit. Dies hat zum einen methodische Ursachen. Dazu zählen Unterschiede in der Aufbereitung der Schnittpräparate sowie das Fixierungsintervall, aber auch Interpretationsspielräume der Befundenden in verschiedenen Instituten (Fujimoto et al. 2003). Zum anderen weichen die Ansichten hinsichtlich eines einheitlichen Auszählungsverhältnisses stark auseinander. Dies schlägt sich auch in unseren Befunden nieder. Häufig (16,7%) wurden verschiedene Auszählungsverhältnisse (1-50 Gesichtsfelder) angesetzt. So variieren auch die Angaben in der Literatur. Während einige Arbeiten 10 Gesichtsfelder (HPF) erfassen (Aparicio et al. 2004, Kovac et al. 2002, Nishida et al. 2000, Taniguchi et al. 1999), werden in anderen 50 Gesichtsfelder (HPF) analysiert (An et al. 2007, Miettinen und Lasota 2001, Otani et al. 2006, Tryggvason et al. 2007).

Daraus erwächst die Forderung nach einheitlichen Richtlinien für die Erfassung histopathologischer Parameter mit Fokus auf das Mitosenverhältnis auch und besonders im Hinblick auf dessen Bedeutung in der Risikostratifizierung (Bucher et al. 2006, Fletcher et al. 2002).

5.4 Therapie

Die chirurgische Therapie stellt weiterhin die Therapie der ersten Wahl für Gastrointestinale Stromatumoren dar (Bucher et al. 2004, Connolly et al. 2003, DeMatteo et

al. 2000, Pierie et al. 2001). So wurden auch unsere Patienten zu 88,9% einer chirurgischen Behandlung zugeführt. Entsprechend gängiger Empfehlungen kamen dabei hauptsächlich teil- bzw. segmentresezierende Verfahren im Bereich des Magens (37,5%) und Intestinums (25,0%) zur Anwendung (Hohenberger et al. 2004). Bei einem Patienten wurde laparoskopisch assistiert operiert. Dies bestätigt zwar die zurückhaltende Anwendung laparoskopischer Techniken bei GIST, kann jedoch keiner relevanten Auswertung zugeführt werden (Nguyen et al. 2003, Otani und Kitajima 2005, Schafer et al. 2006).

Besonderer Wert wurde auf ausreichende Sicherheitsabstände gelegt. In den vorhandenen Angaben bezüglich des Resektionsausmaßes (41,7%) sind mehrheitlich Sicherheitsabstände zwischen 2 und 4 cm eingehalten worden, vereinzelt sogar 4 bis 15 cm. Dies trägt der Mindestforderung nach 2 cm Resektionsabstand Rechnung und stellt die Grundlage einer Kurativresektion dar (Mechtersheimer et al. 2003).

Gegenwärtig wird eine Lymphadenektomie bei der Resektion Gastrointestinaler Stromatumoren nicht gefordert (Gold und Dematteo 2006, Pierie et al. 2001). Anhand unserer, allerdings relativ kleinen, Serie kann dies unterstützt werden. Bei 39,6% unserer Tumorsektionen wurden zwischen 2 und 31 Lymphknoten mitentfernt. Keines der Präparate wies eine Metastasierung auf. Andere Arbeiten berichten jedoch durchaus von einer Lymphknotenmetastasierung bei GIST in 2 bis 4% der Fälle (Aparicio et al. 2004, Weber et al. 2007). In Reaktion darauf, scheint die Empfehlung einer zumindest partiellen Lymphknotenexstirpation bei der Resektion Gastrointestinaler Stromatumoren zukünftig sinnvoll.

Eine Auswertung der medikamentösen Glivec®-Therapie bei 8 unserer Patienten war nicht Gegenstand dieser Untersuchung, da das Medikament zum Zeitpunkt der Behandlungsinitiation bei diesen Patienten noch nicht außerhalb von Studien angewendet wurde.

5.5 Überlebensbeobachtungen

Bei der Betrachtung der Überlebensraten im Detail und deren Vergleich mit der Literatur, ergeben sich interessante Aspekte. Im wesentlichen können jedoch nur die Verlaufsbeobachtungen für 5 Jahre gegenübergestellt werden. Vergleichbare Ergebnisse für 10 Jahre sind kaum zu finden.

Das beobachtete 5-Jahres-Überleben für alle Patienten, vergleichbar mit dem overall-survival, wird in anderen Studien zwischen 54 und 86% angegeben (Aparicio et al. 2004, Fujimoto et al. 2003). Dieser Bereich umfasst auch die, von uns beobachtete, 5-Jahres-Überlebensrate (64,6%) für alle 54 Patienten. Dennoch ist sie im Gesamtvergleich eher niedrig. Zur Erklärung dessen, muss beachtet werden, dass auf den Patienten neben dem GIST zusätzliche limitierende Risiken einwirken. Von maßgeblichem Einfluss für die Patienten unseres Kollektivs war dabei insbesondere die Assoziation des GIST mit einem prognoserelevanten Zweitmalignom, wovon 8 Patienten betroffen gewesen sind. Signifikant ($p=0,001$) erwies sich dieser Umstand als prognoselimitierend.

Indem diese und andere Risiken isoliert wurden, ergab sich ein krankheits-spezifisches 5-Jahres-Überleben von 76,1%. Es kann dem disease-specific-survival anderer Arbeiten gegenübergestellt werden und wird häufig niedriger angegeben. Die von DeMatteo et al. publizierte Rate für 5 Jahre liegt beispielsweise bei 69% (DeMatteo et al. 2000). Vermutlicherweise ist dies damit zu begründen, dass oftmals keine ebenso exakte Trennung von zusätzlichen Risiken vorgenommen wird. Außerdem bestehen zwischen verschiedenen Publikationen gravierende Unterschiede in der Definition bestimmter Sachverhalte, was im folgenden Vergleich besonders deutlich wird.

Wesentlicher Faktor für den Überlebensbenefit ist die R0-Resektion. Signifikant ($p=0,0000818$) bestätigten dies auch unsere Ergebnisse. Die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten nach R0-Resektion liegen mit 85,7% und 80,9% hoch und im deutlichen Unterschied zu denen nach R1/R2-Resektion mit 20,8% für 5 Jahre, wobei kein Patient ein 10-Jahres-Überleben erreichte. Stellt man diese Beobachtungen denen anderer publizierter Angaben gegenüber, ergeben sich deutliche Kontroversen. Arbeiten, deren Grundlage die R-Klassifikation ist, demonstrieren ähnliche hohe Überlebensraten. So berichten An et al. über 5-Jahres-Überlebensraten von 78,8% nach R0-Resektion, Bucher et al. von 80% nach R0 versus 0% nach R1/R2-Resektion (An et al. 2007, Bucher et al. 2006). Andere Autoren betrachten die „comp-

lete resection“ als gleichwertig, worunter die großzügige Tumorentfernung, ungeachtet der mikroskopischen Resektionsränder, verstanden wird. Daraus resultieren 5-Jahres-Überlebensraten von 42% und 54% (DeMatteo et al. 2000, Pierie et al. 2001). Anhand dieser deutlichen Unterschiede müssen folgende Schlussfolgerungen abgeleitet werden. Die R0-Resektion kann der „complete resection“ keinesfalls vergleichend gegenübergestellt werden und ist dieser überlegen. Nur die chirurgische Resektion mit dem Ziel tumorfreier Resektionsränder entsprechend der R-Klassifikation gewährleistet einen Überlebensvorteil. Auch der tumorfreie Resektionsrand bedarf einer exakten Definition, die häufig der Methodik publizierter Arbeiten nicht zu entnehmen ist. Unsere Klinik betrachtet einen chirurgischen Sicherheitsabstand von 2 cm als Grundlage einer Kurativresektion. Die überdurchschnittlich hohen Überlebensraten nach R0-Resektion unterstützen dies, lassen aber zugleich vermuten, dass oftmals geringere Resektionsränder als ausreichend betrachtet werden.

5.6 Prognosefaktoren

Entsprechend obiger Erkenntnisse, galten die folgenden Überlegungen als Grundlage unserer Evaluierung von Prognosefaktoren:

Sehr häufig waren die GIST dieser Studie mit Zweitmalignomen assoziiert. Damit war eine relevante Limitierung der Prognose verbunden.

Basis einer fundierten Langzeitüberlebenschance war die R0-Resektion.

Somit wurden alle prognostischen Untersuchungen auf 38 R0-resezierte Patienten ohne prognoserelevante Zweitmalignome ausgelegt.

Damit erwies sich einzig eine univariate Analyse als sinnvoll. Infolge der geringen Fallzahlen pro Untersuchungseinheit wäre ein multivariates Modell nicht reliabel gewesen.

Die folgende Tabelle 15 vergleicht die von uns evaluierten Prognosefaktoren entsprechend ihrer Signifikanz mit deren Wichtung in der Literatur.

Tabelle 15: Prognosefaktoren

Prognosefaktor	p	Referenzen	
		univariat	multivariat
Geschlecht	0,627	(Fujimoto et al. 2003)	(DeMatteo et al. 2000, Fujimoto et al. 2003, Raut et al. 2007)
Alter	0,435	(Ozguc et al. 2005, Pierie et al. 2001, Weber et al. 2007)	(Ozguc et al. 2005, Pierie et al. 2001, Weber et al. 2007)
Allgemeinzustand	0,801	-	-
Symptome	0,513	-	-
Tumorlokalisierung	0,703	(Raut et al. 2007)	(Raut et al. 2007)
Tumorgroße	0,017	(Aparicio et al. 2004, Bucher et al. 2006, DeMatteo et al. 2000, Fujimoto et al. 2003, Otani et al. 2006, Ozguc et al. 2005, Pierie et al. 2001, Raut et al. 2007, Schneider-Stock et al. 2003, Weber et al. 2007)	(Bucher et al. 2006, DeMatteo et al. 2000, Fujimoto et al. 2003, Ozguc et al. 2005, Pierie et al. 2001, Raut et al. 2007)
Mikromorphologie	<0,001	(Fujimoto et al. 2003, Raut et al. 2007)	(Fujimoto et al. 2003, Raut et al. 2007)
Mitosenindex	0,001	(Bucher et al. 2006, Cunningham et al. 2001, Fujimoto et al. 2003, Otani et al. 2006, Raut et al. 2007, Schneider-Stock et al. 2003, Weber et al. 2007)	(Bucher et al. 2006, Cunningham et al. 2001, Fujimoto et al. 2003, Otani et al. 2006, Raut et al. 2007)
Nekrosen	0,016	(Bucher et al. 2006, Fujimoto et al. 2003, Weber et al. 2007)	(Bucher et al. 2006)

Entgegen obiger Referenzen erwiesen sich Geschlecht, Alter und Tumorlokalisation in unserer Erhebung nicht als prognostisch relevante Faktoren. Ein etwaiger Einfluss des Allgemeinzustandes oder der Symptomatik ist in anderen Studien bisher kaum auf seine prognostische Wertigkeit hin untersucht worden, konnte jedoch von unserer Seite nicht als relevant herausgestellt werden.

Entsprechend uni- bzw. multivariater Analysen anderer Arbeitsgruppen konnten Tumorgroße, Mitosenindex, Mikromorphologie und das Vorhandensein von Nekrosen durch unsere Ergebnisse als signifikante Prognosefaktoren bestätigt werden.

Dabei waren insbesondere eine Tumorgroße von größer / gleich 10 cm, ein Mitosenindex von 2 oder mehr Mitosen auf 10 Gesichtsfeldern, ein pleomorpher Zelltyp sowie das Vorhandensein von Nekrosen Prädiktoren für eine ungünstige Prognose.

6. Zusammenfassung und Ausblick

Die Ergebnisse dieser Arbeit führen zu den folgenden Hauptaussagen.

Gastrointestinale Stromatumoren sind überdurchschnittlich häufig mit Zweitmalignomen assoziiert (25,9%), wodurch ihre Prognose wesentlich beeinflusst wird. Sie bleiben zudem oftmals klinisch stumm (42,6%). Daraus resultiert eine hohe Zufallsdiagnoserate (27,8%).

Das krankheitsspezifische Überleben von 76,1% nach 5 Jahren und 72,1% nach 10 Jahren war im Vergleich verhältnismäßig hoch, was wir auf eine exakte Risikostratifizierung entsprechend oben genannter Umstände zurückführen.

Nur die R0-Resektion mit einem definierten Sicherheitsabstand von mindestens 2 cm kann als Kurativverfahren Überlebensvorteile sichern. Unsere hohen 5- und 10-Jahres-Überlebensraten nach R0-Resektion (85,7% und 80,9%) untermauern dies.

Als weitere Prognosefaktoren konnten wir Tumorgröße, Mitosenindex, Mikromorphologie und das Vorhandensein von Nekrosen identifizieren.

Unsere Ergebnisse zeigen, wie wichtig klare Festlegungen im besonderen Hinblick auf Sicherheitsabstände, Mitosenindices, immunhistochemische Parameter und allgemeingültige Risikostratifizierungen sind.

Es wird Aufgabe der Zukunft sein, Diagnose- und Therapieregime weiter zu strukturieren. Vielversprechend scheint dabei die Integration der Mutationsanalyse für KIT und PDGFRA in die klinische Routine. Daraus könnten erhebliche Vorteile für die Detektierung Gastrointestinaler Stromatumoren und speziell für ihre medikamentöse Behandlung mit Tyrosinkinaseinhibitoren erwachsen.

Entscheidend für den Patienten und ein optimales Ergebnis bleibt die interdisziplinäre Kooperation zwischen Chirurgen, Onkologen, Radiologen und Pathologen.

7. Literaturverzeichnis

- Agaimy A, Wunsch PH. 2006. Gastrointestinal stromal tumours: a regular origin in the muscularis propria, but an extremely diverse gross presentation. A review of 200 cases to critically re-evaluate the concept of so-called extra-gastrointestinal stromal tumours. *Langenbecks Arch Surg*, 391 (4):322-329.
- Agaimy A, Wunsch PH, Sobin LH, Lasota J, Miettinen M. 2006. Occurrence of other malignancies in patients with gastrointestinal stromal tumors. *Semin Diagn Pathol*, 23 (2):120-129.
- An JY, Choi MG, Noh JH, Sohn TS, Kang WK, Park CK, Kim S. 2007. Gastric GIST: A single institutional retrospective experience with surgical treatment for primary disease. *Eur J Surg Oncol*.
- Andtbacka RH, Ng CS, Scaife CL, Cormier JN, Hunt KK, Pisters PW, Pollock RE, Benjamin RS, Burgess MA, Chen LL, Trent J, Patel SR, Raymond K, Feig BW. 2007. Surgical resection of gastrointestinal stromal tumors after treatment with imatinib. *Ann Surg Oncol*, 14 (1):14-24.
- Aparicio T, Boige V, Sabourin JC, Crenn P, Ducreux M, Le Cesne A, Bonvalot S. 2004. Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Surg Oncol*, 30 (10):1098-1103.
- Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, Ryan CW, von Mehren M, Benjamin RS, Raymond AK, Bramwell VH, Baker LH, Maki RG, Tanaka M, Hecht JR, Heinrich MC, Fletcher CD, Crowley JJ, Borden EC. 2008. Phase III randomized, inter-group trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol*, 26 (4):626-632.
- Bucher P, Villiger P, Egger JF, Buhler LH, Morel P. 2004. Management of gastrointestinal stromal tumors: from diagnosis to treatment. *Swiss Med Wkly*, 134 (11-12):145-153.
- Bucher P, Egger JF, Gervaz P, Ris F, Weintraub D, Villiger P, Buhler LH, Morel P. 2006. An audit of surgical management of gastrointestinal stromal tumours (GIST). *Eur J Surg Oncol*, 32 (3):310-314.
- Buchner-Steudel P, Fleig WE. 2004. Diagnostik und konservative Therapie gastrointestinaler Stromatumoren. *Dtsch Med Wochenschr*, 129 (34-35):1808-1810.
- Catena F, Pasqualini E, Campione O. 2000. Gastrointestinal stromal tumors: experience of an emergency surgery department. *Dig Surg*, 17 (5):503-507.
- Connolly EM, Gaffney E, Reynolds JV. 2003. Gastrointestinal stromal tumours. *Br J Surg*, 90 (10):1178-1186.
- Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. 2004. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol*, 22 (18):3813-3825.
- Cunningham RE, Abbondanzo SL, Chu WS, Emory TS, Sobin LH, O'Leary TJ. 2001. Apoptosis, bcl-2 expression, and p53 expression in gastrointestinal stromal/smooth muscle tumors. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 9 (1):19-23.
- Dei Tos AP. 2003. The reappraisal of gastrointestinal stromal tumors: from Stout to the KIT revolution. *Virchows Arch*, 442 (5):421-428.
- DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. 2000. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg*, 231 (1):51-58.
- Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, Heinrich MC, Tuveson DA, Singer S, Janicek M, Fletcher JA, Silverman SG, Silberman SL, Capdeville R, Kiese B, Peng B, Dimitrijevic S, Druker BJ,

- Corless C, Fletcher CD, Joensuu H. 2002. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med*, 347 (7):472-480.
- DIMDI. 2003. ICD-O Dritte Revision. 1. Auflage Aufl.: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI).
- Eisenberg BL, Judson I. 2004. Surgery and imatinib in the management of GIST: emerging approaches to adjuvant and neoadjuvant therapy. *Ann Surg Oncol*, 11 (5):465-475.
- El-Rifai W, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC, Knuutila S, Miettinen M. 2000. DNA sequence copy number changes in gastrointestinal stromal tumors: tumor progression and prognostic significance. *Cancer Res*, 60 (14):3899-3903.
- Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, Miettinen M, O'Leary TJ, Remotti H, Rubin BP, Shmookler B, Sobin LH, Weiss SW. 2002. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol*, 33 (5):459-465.
- Fujimoto Y, Nakanishi Y, Yoshimura K, Shimoda T. 2003. Clinicopathologic study of primary malignant gastrointestinal stromal tumor of the stomach, with special reference to prognostic factors: analysis of results in 140 surgically resected patients. *Gastric Cancer*, 6 (1):39-48.
- Gold JS, Dematteo RP. 2006. Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor model. *Ann Surg*, 244 (2):176-184.
- Golden T, Stout, A, P, . 1941. Smooth muscle tumours of the gastrointestinal tract and retroperitoneal tissues. *Surg Gynecol Obstet*, 73:784-810.
- Grundmann E, Hermanek P, Wagner G. 1997. [Tumor histological key--the new 1997 edition. German language morphological section of the ICD-O]. *Pathologe*, 18 (6):493-498.
- Gu M, Ghafari S, Nguyen PT, Lin F. 2001. Cytologic diagnosis of gastrointestinal stromal tumors of the stomach by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy: cytomorphologic and immunohistochemical study of 12 cases. *Diagn Cytopathol*, 25 (6):343-350.
- Gunther T, Schneider-Stock R, Hackel C, Pross M, Schulz HU, Lippert H, Roessner A. 2000. Telomerase activity and expression of hTERT and hTR in gastrointestinal stromal tumors in comparison with extragastrointestinal sarcomas. *Clin Cancer Res*, 6 (5):1811-1818.
- Gupta M, Sheppard BC, Corless CL, MacDonell KR, Blanke CD, Billingsley KG. 2006. Outcome following surgical therapy for gastrointestinal stromal tumors. *J Gastrointest Surg*, 10 (8):1099-1105.
- Heinrich MC, Rubin BP, Longley BJ, Fletcher JA. 2002. Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors: KIT activation and cytogenetic alterations. *Hum Pathol*, 33 (5):484-495.
- Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, McGreevey L, Chen CJ, Joseph N, Singer S, Griffith DJ, Haley A, Town A, Demetri GD, Fletcher CD, Fletcher JA. 2003. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science*, 299 (5607):708-710.
- Herrera GA, Pinto de Moraes H, Grizzle WE, Han SG. 1984. Malignant small bowel neoplasm of enteric plexus derivation (plexosarcoma). Light and electron microscopic study confirming the origin of the neoplasm. *Dig Dis Sci*, 29 (3):275-284.
- Hillemanns M, Hofler H. 2000. Aktuelle Klassifikation des gastrointestinalen Stromatumors. *Chirurg*, 71 (11):1327-1334.

- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, Kawano K, Hanada M, Kurata A, Takeda M, Muhammad Tunio G, Matsuzawa Y, Kanakura Y, Shinomura Y, Kitamura Y. 1998. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*, 279 (5350):577-580.
- Hohenberger P, Reichardt P, Gebauer B, Wardelmann E. 2004. Gastrointestinale Stromatumoren -- derzeitige Konzepte der chirurgischen Therapie. *Dtsch Med Wochenschr*, 129 (34-35):1817-1820.
- Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC, Tervahartiala P, Tuveson D, Silberman S, Capdeville R, Dimitrijevic S, Druker B, Demetri GD. 2001. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med*, 344 (14):1052-1056.
- Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. 1998. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol*, 152 (5):1259-1269.
- Koon N, Schneider-Stock R, Sarlomo-Rikala M, Lasota J, Smolkin M, Petroni G, Zaika A, Boltze C, Meyer F, Andersson L, Knuutila S, Miettinen M, El-Rifai W. 2004. Molecular targets for tumour progression in gastrointestinal stromal tumours. *Gut*, 53 (2):235-240.
- Kovac D, Petroveckí M, Jasic M, Dobi-Babic R, Ivanis N, Rubinic M, Krizanac S, Jonjic N, Rizzardi C, Melato M. 2002. Prognostic factors of gastrointestinal stromal tumors. *Anticancer Res*, 22 (3):1913-1917.
- Mazur MT, Clark HB. 1983. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol*, 7 (6):507-519.
- Mechtersheimer G, Lehnert T, Penzel R, Joos S, Egerer G, Otto HF. 2003. Gastrointestinale Stromatumoren. Eine morphologisch und molekular eigenständige Tumorentität mit neuer therapeutischer Perspektive. *Pathologe*, 24 (3):182-191.
- Miettinen M, Lasota J. 2001. Gastrointestinal stromal tumors--definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch*, 438 (1):1-12.
- Mochizuki Y, Kodera Y, Ito S, Yamamura Y, Kanemitsu Y, Shimizu Y, Hirai T, Yasui K, Inada K, Kato T. 2004. Treatment and risk factors for recurrence after curative resection of gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *World J Surg*, 28 (9):870-875.
- Nguyen NT, Jim J, Nguyen A, Lee J, Chang K. 2003. Laparoscopic resection of gastric stromal tumor: a tailored approach. *Am Surg*, 69 (11):946-950.
- Nilsson B, Bummig P, Meis-Kindblom JM, Oden A, Dortok A, Gustavsson B, Sablinska K, Kindblom LG. 2005. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era--a population-based study in western Sweden. *Cancer*, 103 (4):821-829.
- Nishida T, Nakamura J, Taniguchi M, Hirota S, Ito T, Kitamura Y, Matsuda H. 2000. Clinicopathological features of gastric stromal tumors. *J Exp Clin Cancer Res*, 19 (4):417-425.
- Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. 1982. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*, 5 (6):649-655.
- Otani Y, Kitajima M. 2005. Laparoscopic surgery for GIST: too soon to decide. *Gastric Cancer*, 8 (3):135-136.
- Otani Y, Furukawa T, Yoshida M, Saikawa Y, Wada N, Ueda M, Kubota T, Mukai M, Kameyama K, Sugino Y, Kumai K, Kitajima M. 2006. Operative indications for

- relatively small (2-5 cm) gastrointestinal stromal tumor of the stomach based on analysis of 60 operated cases. *Surgery*, 139 (4):484-492.
- Ozguc H, Yilmazlar T, Yerci O, Soylu R, Tumay V, Filiz G, Zorluoglu A. 2005. Analysis of Prognostic and Immunohistochemical Factors in Gastrointestinal Stromal Tumors With Malignant Potential. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 9 (3):418-429.
- Pidhorecky I, Cheney RT, Kraybill WG, Gibbs JF. 2000. Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behavior, and management. *Ann Surg Oncol*, 7 (9):705-712.
- Pierie JP, Choudry U, Muzikansky A, Yeap BY, Souba WW, Ott MJ. 2001. The effect of surgery and grade on outcome of gastrointestinal stromal tumors. *Arch Surg*, 136 (4):383-389.
- Raut CP, Morgan JA, Ashley SW. 2007. Current issues in gastrointestinal stromal tumors: incidence, molecular biology, and contemporary treatment of localized and advanced disease. *Curr Opin Gastroenterol*, 23 (2):149-158.
- Reichardt P, Pink D, Mrozek A, Lindner T, Hohenberger P. 2004. Gastrointestinale Stromatumoren (GIST). *Z Gastroenterol*, 42 (4):327-331.
- Rudolph P, Chiaravalli AM, Pauser U, Oschlies I, Hillemanns M, Gobbo M, Marichal M, Eusebi V, Hofler H, Capella C, Kloppel G. 2002. Gastrointestinal mesenchymal tumors - immunophenotypic classification and survival analysis. *Virchows Arch*, 441 (3):238-248.
- Samiian L, Weaver M, Velanovich V. 2004. Evaluation of gastrointestinal stromal tumors for recurrence rates and patterns of long-term Follow up. *Am Surg*, 70 (3):187-191; discussion 191-182.
- Sawaki A, Yamao K, Nakamura T, Suzuki T, Okubo K, Hara K, Kawai H, Yamamura Y, Ito S, Mochiduki Y, Ohno R. 2004. A pilot study of imatinib mesylate (STI571) on gastrointestinal stromal tumors in Japanese patients. *J Gastroenterol*, 39 (4):329-333.
- Schafer H, Schneider PM, Baldus SE, Wolfgarten E, Holscher AH. 2006. [Combined laparoscopic/endoscopic treatment of gastric stroma tumors]. *Zentralbl Chir*, 131 (3):206-209.
- Schneider-Stock R, Boltze C, Lasota J, Miettinen M, Peters B, Pross M, Roessner A, Gunther T. 2003. High prognostic value of p16INK4 alterations in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol*, 21 (9):1688-1697.
- Taniguchi M, Nishida T, Hirota S, Isozaki K, Ito T, Nomura T, Matsuda H, Kitamura Y. 1999. Effect of c-kit mutation on prognosis of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res*, 59 (17):4297-4300.
- Tryggvason G, Kristmundsson T, Orvar K, Jonasson JG, Magnusson MK, Gislason HG. 2007. Clinical Study on Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) in Iceland, 1990-2003. *Dig Dis Sci*.
- UICC. 2002. TNM Klassifikation maligner Tumoren. 6. Auflage Aufl. Berlin Heidelberg New York: Springer.
- van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, Stroobants S, Donato di Paola E, Dimitrijevic S, Martens M, Webb A, Sciot R, Van Glabbeke M, Silberman S, Nielsen OS. 2001. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *Lancet*, 358 (9291):1421-1423.
- Verreert PR, Clausing TA, Schoepp C. 2000. [Principles of surgical management of stromal tumor]. *Chirurg*, 71 (11):1335-1344.
- Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, LeCesne A, Reichardt P, Blay JY, Issels R, van Oosterom A, Hogendoorn PC, Van Glabbeke M, Bertulli R, Judson I. 2004.

- Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet*, 364 (9440):1127-1134.
- Wang X, Mori I, Tang W, Utsunomiya H, Nakamura M, Nakamura Y, Zhou G, Kakudo K. 2002. Gastrointestinal stromal tumors: are they of cajal cell origin? *Exp Mol Pathol*, 72 (2):172-177.
- Weber AG, Jovenin N, Lubrano D, Journu J, Yaziji N, Bouche O, Diebold MD, Delatre JF. 2007. Outcome after surgical treatment of gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterol Clin Biol*, 31 (6-7):579-584.

ANHANG

GIST

Spezielle Klinisch-Onkologische Daten, Patientenerhebungsbogen

[1 | 6] [| | | |] «Vorname» «Name», geb. «GebDat», Stichtag «OPDatum»

Diagnosedatum :

[| | | | |]

ECOG / AZ des Patienten

- 0 normal
 1 Einschränkung
 2 Gehfähig, nicht arbeitsfähig, 20 []
 3 50% oder mehr an Stuhl / Bett gebunden
 9 unbekannt

Diagnosestellung :

- 1 Praeoperativ bei Symptomen
 2 Praeoperativ bei anderer Erkrankung 21 []
 3 intraoperativ
 4 Postoperativ am Resektat

Symptome :

- 0 keine
 1 Völlegefühl
 2 Übelkeit 22 []
 3 Schmerz
 4 Passagestörungen
 5 GI-Blutungen
 6 Unspezifische Symptome
 7 Anämie 23 []

Präoperative Diagnostik

- 1 Tu gesehen 2 Tu nicht gesehen
 8 Untersuchung nicht durchgeführt
 Endoskopie 24 []

Sonographie 25 []

CT 26 []

MRT 27 []

PET 28 []

TU- Marker

- 1 erhöht
 2 im Normbereich 29 []

Hb

- 1 normal
 2 erniedrigt
 8 nicht erfasst 30 []

Tu-Lokalisation :

- 1530 oberer Ösophagus
 1540 mittlerer Ösophagus
 1550 unterer Ösophagus 31 [| | | |]
 1600 Kardia
 1610 Fundus
 1620 Korpus
 1630 Antrum
 1640 Pylorus
 1680 mehrere Magenbereiche

1700 Dünndarm
 1720 Ileum
 2099 Rektum NOS

3170 Jejunum
 3790 Dünndarm NOS
 4890 Retroperitoneum

Endoskopie uT

- 1 uT1 35 []
 2 uT2
 3 uT3
 4 uT4
 8 keine Endosonographie
 9 uTX, endosonographisch nicht beurteilbar

Endoskopie uN

- 0 uN0
 1 uN+
 8 keine Endosonographie 36 []
 9 uNX

Fernmetastasen :

- 0 keine
 1 Lebermetastasen
 2 Peritonealkarzinose 37 []
 3 Knochenmetastasen
 4 Lunge

Operationsdatum :

[| | | | |]

Op-Ort :

- 1 Jena, FSU
 2 auswärts 20 []

OP- Indikation :

- 1 GIST-Tumor
 2 anderer maligner Tumor 21 []
 3 andere Erkrankung

Dringlichkeit der Operation

- 1 elektiv
 2 Notfall 22 []

Zugang

- 1 Laparotomie
 2 Laparoskopisch assistiert 23 []

Resektionsausmaß

- 0 keine Tumorresektion
 1 Endoskop. Polypektomie
 2 Endoskop. Mukosaresektion 24 []
 3 Lokale Exzision
 4 Begrenzte aborale Resektion
 5 Subtotale aborale Resektion
 6 Orale Resektion
 7 Gastrektomie
 8 Restgastrektomie (nach Resektion)

Multiviszerale Resektion ?

- 1 nein 25 []
 2 ja
 8 entfällt, keine Tumorresektion

Komplikationen :

- 00 keine
 01 vorhanden, und zwar : 26 [| |]

GIST

Spezielle Klinisch-Onkologische Daten, Patientenerhebungsbogen

[1] [6]	[] [] [] [] []	«Vorname» «Name», geb. «GebDat», Stichtag «OPDatum»
-------------	---------------------	---

Pathohistologische Befunde**Befunde im Verlauf**

größter Tumordurchmesser (cm)

20 **Oberfläche**

1 glänzend

2 nodös

22 **Konsistenz :**

1 weich

2 derb

23 **Farbe :**24 **Zysten :**

1 beschrieben

2 nicht beschrieben

25 **Hämorrhagien :**

1 beschrieben

2 nicht beschrieben

26 **Nekrosen :**

1 beschrieben

2 nicht beschrieben

27 **Mukosaulzerationen :**

1 beschrieben

2 nicht beschrieben

28 **Tumortyp**

1 spindelzellig

2 epitheloidzellig

3 pleomorph

29 **Mitosen**

1. ≤ 5 Mitosen/HPF

2. > 5 Mitosen/HPF

30 **Immunphänotyp**

1 positiv

2 negativ

3 nicht erfasst

CD11731 **CD34**32 **Aktin**33 **S 100**34 **NSE**35 **Desmin**36 **Ki67**37 **Anzahl untersuchter Lymphknoten**

00 keine untersucht (z.B. keine Resektion)

99 LK untersucht, genaue Anzahl unbekannt

39 **Anzahl befallener Lymphknoten**

88 keine untersucht (z.B. keine Resektion)

99 LK befallen, genaue Anzahl unbekannt

41 **R-Klassifikation**

0 R0

1 R1

2 R2

43 **Glivec Therapie**

1 Nein

2 Ja

44

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die vorliegende Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönliche Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

- PD Dr. med. habil. K.K. Richter,
- PD Dr. med. habil. A. Altendorf-Hofmann,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den

Danksagung

Mein ausgesprochener und besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. habil. K.K. Richter und Frau PD Dr. med. habil. A. Altendorf-Hofmann als meinen Betreuern.

Dank ihrer engagierten sowie konstruktiven Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit, war mir mit der Überlassung des Promotionsthemas, eine fundierte Grundlage wissenschaftlichen Arbeitens gegeben.

Ich durfte an ihrem umfangreichen Wissen in großem Maße teilhaben und nehme viele wichtige Erfahrungen aus der Zeit unserer Zusammenarbeit mit.

Danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. med. U. Settmacher, Chefarzt der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Jena, für die Möglichkeit der Promotionserarbeitung in seiner Abteilung.

Daneben möchte ich meinen außerordentlichen Dank an das Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Jena richten. Unter Genehmigung von Herrn Prof. Dr. med. D. Katenkamp war es in freundlicher Zusammenarbeit mit Herrn Oberarzt Dr. med. E. Schulze und Frau C. König (Medizinisch Technische Assistentin) möglich, 17 Tumorpräparate einer nachträglichen immunhistochemischen Befundung zugänglich zu machen.

Für deren Durchführung im Institut für Pathologie an der Carl-Gustav-Carus-Universität, Dresden haben sich Herr Dr. med. A. Kern und Herr Dr. med. D. Dittert in sehr dankbarer Weise eingesetzt und ihre Realisierung ermöglicht

Auch Herrn Oberarzt Dr. med. M. Gajda aus dem Institut für Pathologie unserer Universität danke ich sehr für die gemeinsame Erstellung der mikroskopischen Fotografien.

Allen Menschen, die mit stetigem Interesse, Verständnis und Motivation während der Erstellung dieser Arbeit an meiner Seite waren, bin ich in herzlichem Dank verbunden – ganz besonders meinen Eltern, Petra und Heini Schmid:

Ihnen widme ich diese Arbeit in großer Liebe und Dankbarkeit - für die Wurzeln, die sie mir sind und die Flügel, die sie mir geben...